

## Hidatidosis: La Vacuna Recombinante Eg95 en Hospederos Intermediarios

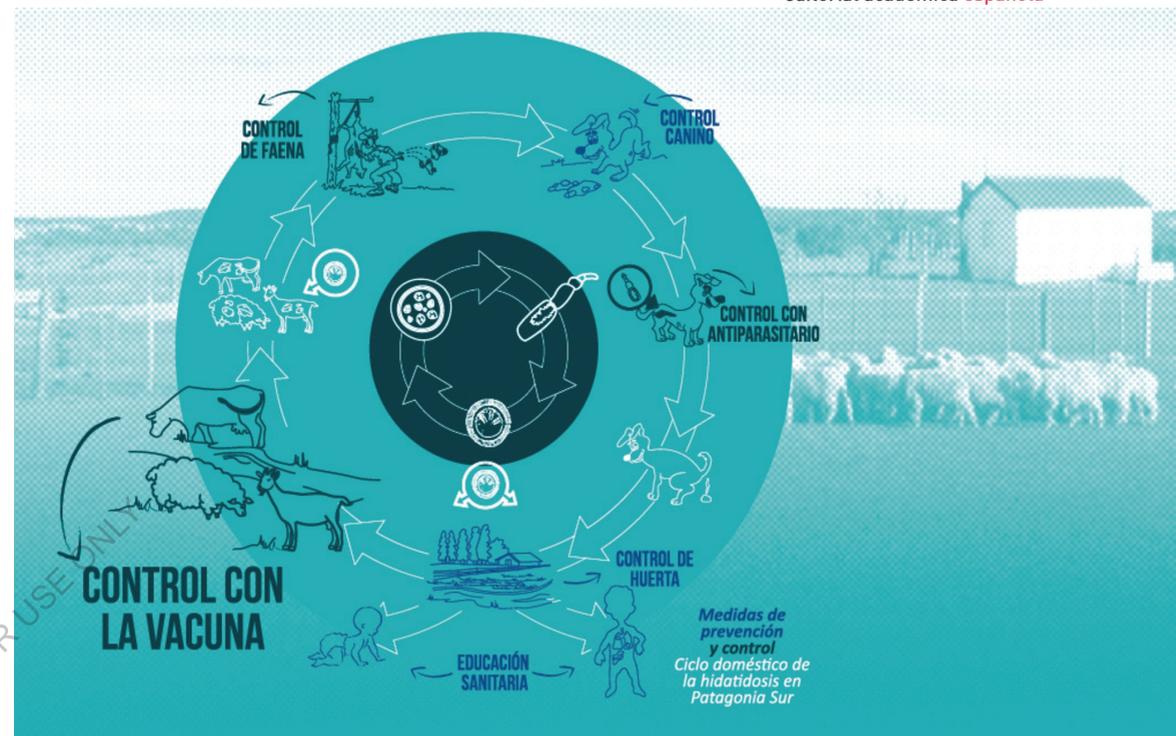
La hidatidosis es una zoonosis controlable. El ciclo del parásito se conoce desde el año 1853. En el año 1864 se inician en algunas regiones del mundo campañas de educación sanitaria y control de faena. En el año 1890 se iniciaron las desparasitaciones caninas con drogas tenífugas y a partir de 1975 se incorpora el tenicida praziquantel, en la totalidad de los programas de control en ejecución. Con la educación sanitaria de la población expuesta al riesgo de enfermar, el control de la faena y la desparasitación periódica de los perros domésticos, se logró erradicar la hidatidosis en ámbitos insulares, como Islandia, Tasmania y Nueva Zelandia, pero en áreas continentales de Sudamérica, "no se pudieron repetir estos logros". A mediados de la segunda década del siglo XXI, lamentablemente se siguen enfermando ovinos, caprinos, bovinos, cerdos, llamas y siguen contrayendo la enfermedad las personas, especialmente los niños. La disponibilidad de la vacuna EG95, a escala industrial, abre una nueva perspectiva que, sumada al resto de las medidas de control que cada programa ejecuta, podrían acelerar los tiempos para evitar que se sigan enfermando tanto el ganado, como los seres humanos.



Oscar Jensen. Veterinario de campo, pequeño productor ovino, profesor de Ovinos e Hidatidólogo. Desde 1982 se dedica a la vigilancia, diagnóstico, control e investigación de la Hidatidosis. Fue responsable del "Centro de Investigación en Zoonosis" de Chubut y presidente de la filial argentina de la Asoc Inter de Hidatidología en dos períodos.



editorial académica española



Jensen Oscar

## Hidatidosis: La Vacuna Recombinante Eg95 en Hospederos Intermediarios

Los ensayos realizados en Argentina y Chile. Su aplicación en programas de control de Chile

**Jensen Oscar**

**Hidatidosis: La Vacuna Recombinante Eg95 en Hospederos Intermediarios**

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**Jensen Oscar**

# **Hidatidosis: La Vacuna Recombinante Eg95 en Hospederos Intermediarios**

**Los ensayos realizados en Argentina y Chile. Su  
aplicación en programas de control de Chile**

FOR AUTHOR USE ONLY

**Editorial Académica Española**

**Imprint**

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: Que ha proveído el autor

Publisher:

Editorial Académica Española

is a trademark of

Dodo Books Indian Ocean Ltd., member of the OmniScriptum S.R.L

Publishing group

str. A.Russo 15, of. 61, Chisinau-2068, Republic of Moldova Europe

Printed at: see last page

**ISBN: 978-620-3-03851-4**

Copyright © Jensen Oscar

Copyright © 2021 Dodo Books Indian Ocean Ltd., member of the  
OmniScriptum S.R.L Publishing group

FOR AUTHOR USE ONLY

# **HIDATIDOSIS: LA VACUNA RECOMBINANTE EG95 EN HOSPEDEROS INTERMEDIARIOS**

**Los ensayos realizados en Argentina y Chile.**

**Su aplicación en programas de control de Chile.**

## **EDITOR**

Jensen Oscar<sup>1</sup>

Médico Veterinario. Sarmiento, Chubut, Argentina.

E-mail: [jensenoscar52@gmail.com](mailto:jensenoscar52@gmail.com)

## **AUTORES**

Iriarte Jorge<sup>2</sup>, Fernández Eduardo<sup>3</sup>, Mossello Mafalda<sup>3</sup>, Martinez Gustavo<sup>3</sup>, Gertiser María Laura<sup>1</sup>, Avila Héctor Gabriel<sup>1</sup>, Ernesto Dominguez<sup>4</sup>, Paola Amiotti<sup>5</sup>, Marcela Pavan<sup>5</sup>, Poggio Verónica<sup>6</sup>, Melina Alicia Briosso<sup>7</sup>, Alejandro Pino Núñez<sup>8</sup>

1 Centro de Investigación en Zoonosis. Chubut. Argentina

2 Establecimiento "La Isla". Puerto Madryn, Chubut, Argentina.

3 Departamento Zoonosis. Ministerio de Salud, Chubut, Argentina.

4 Dirección de Ganadería, Ministerio de la Producción, Chubut, Argentina.

5 Servicio Nacional de Sanidad. SENASA, Argentina.

6 Centro de Virología Animal. Instituto "Cesar Milstein-CONICET, Argentina.

7 Atención Técnica. Laboratorio Tecnovax SA. Argentina

8 Laboratorio Tecnovax SA. Chile

## INDICE

### LA VACUNA RECOMBINANTE EG95 EN HOSPEDEROS INTERMEDIARIOS

CAPITULO 1	
A MODO DE INTRODUCCIÓN	5
CAPITULO 2	
CICLO DOMÉSTICO DE <i>ECHINOCOCCUS GRANULOSUS</i> EN PATAGONIA SUR ARGENTINA	7
CAPITULO 3	
CONTROL DE LA HIDATIDOSIS EN LA PATAGONIA SUR	10
3.1 LOS INICIOS DEL CONTROL EN PATAGONIA SUR	10
3.2 LAS MEDIDAS DE CONTROL EN PATAGONIA SUR	11
3.2.1 Control de poblaciones caninas	12
3.2.2 Control en los animales silvestres	12
3.2.3 Control de las huertas o quintas	12
3.2.4 Educación sanitaria de la población	13
3.2.5 Control en los lugares de faena	13
3.2.6 Control en el hospedador definitivo	14
3.2.7 Control con vacunas	15
3.2.8 Control en los establecimientos agropecuarios	17
CAPITULO 4	
INMUNIDAD EN EL HOSPEDADOR INTERMEDIARIO	18
4.1 LA VACUNA EN LOS HOSPEDEROS INTERMEDIARIOS	19
4.2 EL LARGO CAMINO RECORRIDO EN LA BUSQUEDA DE UNA VACUNA CONTRA <i>ECHINOCOCCUS GRANULOSUS</i>	19
4.3 LOS PRIMEROS ENSAYOS	
LA VACUNA CON LÍQUIDO HIDATÍDICO y PROTOESCÓLICES	19
4.4. LA VACUNA CON ONCOSFERAS.	
LA VACUNA EXTRACTIVA PARASITARIA	21
4.5. VACUNA RECOMBINANTE CONTRA HIDATIDOSIS	23

CAPITULO 5	
LA INCORPORACION DE ARGENTINA A LOS ESTUDIOS CON LA VACUNA EXPERIMENTAL EG95	27
5.1 LOS ENSAYO CON LA VACUNA EN LA DECADA DE LOS 90	28
5.2 ENSAYOS CON LA VACUNA EG95 EN ARGENTINA	
PERIODO 1995 – 1999	28
5.2.1 Ensayo Argentina N° 1 – Chubut – Sarmiento – 1995	29
5.2.2. Ensayo Argentina N° 2 - Chubut – Puesto Blanco – 1996	31
5.2.3 Ensayo Argentina N° 3 - Chubut – Est Media Luna – 1997	31
5.2.4. Ensayo Argentina N° 4 - Chubut – Sarmiento – 1997	32
5.2.5 Ensayo Argentina N° 5 - Chubut – Sarmiento – 1999	33
5.3 ENSAYOS CON LA VAC EXPERIMENTAL EN EL NUEVO SIGLO	33
5.3.1 Ensayo Argentina N° 6 - Neuquén Junín de los Andes – 2001	33
5.3.2 Ensayo Chile. Región del Bío-Bío – Chillan	34
CAPITULO 6	
LA VACUNA EN HUMANOS CONTRA LA ENFERMEDAD HIDATIDICA	36
CAPITULO 7	
LA VACUNA EXPERIMENTAL EN LOS PROGRAMAS DE CONTROL	37
7.1 El Chalia. (2007–2013). Vacunación de Ovinos y Caprinos	37
7.2 Río Negro. (2009 – 2015). Vacunación de Ovinos	40
CAPITULO 8	
LA PRODUCCION DE LA VACUNA EG95 A ESCALA INDUSTRIAL	41
8.1 LOS LABORATORIO PRODUCTORES EN ARGENTINA	41
8.2 LA PRODUCCION DE LA VACUNA EG95 A ESCALA INDUSTRIAL	42
CAPITULO 9	
LOS ENSAYOS CON LA VACUNA PRODUCIDA EN ARGENTINA	45
9.1 Vacuna recombinante EG95. CEVAN- ICT MILSTEIN-CONICET	45
9.2 Vacuna recombinante EG95 de producción industrial	48
9.2.1 Ensayo Argentina N° 2. Jujuy, Abra Pampa. En Llamas	48
9.2.2 Ensayo Argentina N° 3. Buenos Aires, Brandsen. En Ovinos	50
9.2.3 Ensayo Argentina 4. Buenos Aires, C. de Areco. En Bovinos	50
9.2.4 Ensayo Argentina N° 5. Edad a la primera dosis	51

9.2.5 Ensayo Argentina Nº 6. Inmunidad calostrual en Ovinos	53
<b>CAPITULO 10</b>	
<b>MONITOREO DE LA INMUNIDAD ALCANZADA POR LA VACUNA</b>	<b>55</b>
10.1 Monitoreo de la producción de anticuerpos anti EG95	55
10.2 Test de la oncósfera	56
<b>CAPITULO 11</b>	
<b>ESQUEMA Y DURACION DEL PROGRAMA DE VACUNACION</b>	<b>57</b>
11.1 El esquema "ideal"	57
11.2 En rumiantes menores en Patagonia Sur	57
11.3 En rumiantes menores y mayores en zonas endémicas	58
11.4 Lugar ideal de la aplicación	58
11.5 La duración del programa de vacunación	59
<b>CAPITULO 12</b>	
<b>LA VACUNA RECOMBINANTE EG95DE PRODUCCIÓN INDUSTRIAL EN LOS PROGRAMAS DE CONTROL</b>	<b>60</b>
12.1 Provincia de Coyhaique, XI Región Aisén, República de Chile	60
12.2 Alto Bío Bío, Región del Bío Bío, República del Chile	61
12.3 Isla del Rey, Región de Los Ríos, República de Chile	62
12.4 Provincia de Coyhaique, XI Región Aisén, República de Chile	63
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>64</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>65</b>

## CAPITULO 1

### A MODO DE INTRODUCCIÓN

La hidatidosis es una zoonosis **controlable**.

El ciclo del parásito se conoce desde el año 1853 y fue durante el año 1864 que se inician en algunas regiones del mundo campañas de educación sanitaria y control de faena con el fin de intentar prevenir la enfermedad.

En el año 1890 se iniciaron las desparasitaciones caninas con drogas tenífugas y a partir de 1975 se incorpora el tenicida praziquantel, en la totalidad de los programas de control en ejecución.

En Argentina, en el año 1906, un decreto firmado por el presidente José Figueroa Alcorta, planteó medidas de prevención y control. En la década del 70 se inician los programas de control de la Hidatidosis en Neuquén y Tierra del Fuego y a partir de la década del 80 en las provincias del Chubut y de Río Negro. Con posterioridad se empiezan a realizar acciones de control en otras provincias argentinas.

La mayoría de los programas fueron implementados desde el sector Salud de las provincias, con apoyo del Ministerio de Salud de la Nación.

A pesar de los esfuerzos técnicos y económicos realizados en el país y aún con el apoyo de distintos organismos sanitarios internacionales, la Hidatidosis sigue siendo en Argentina un serio problema socioeconómico. El Ministerio de Salud reporta altas tasas de hidatidosis quística, lo que la ha transformado en la zoonosis con mayor cantidad de casos registrados.

Es considerada por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, como una de las zoonosis desatendidas en las poblaciones postergadas.

Con la educación sanitaria de la población expuesta al riesgo de enfermar, el control de la faena y la desparasitación periódica de los perros domésticos, se logró erradicar la hidatidosis en ámbitos insulares, como Islandia, Tasmania y Nueva Zelanda, pero en áreas continentales de Sudamérica, **“no se pudieron repetir estos logros”**.

A mediados de la segunda década del siglo XXI, lamentablemente se siguen enfermando ovinos, caprinos, bovinos, cerdos y llamas, afectando la economía ganadera y manteniendo la oferta de quistes hidatídicos para perpetuar el ciclo

de la Hidatidosis. Siguen contrayendo la enfermedad las personas, fundamentalmente los niños, no solo en Argentina sino también en otras regiones del mundo.

La disponibilidad de la vacuna EG95, a escala industrial, abre una nueva perspectiva que, sumada al resto de las medidas de control que cada programa ejecuta, podrían acelerar los tiempos para evitar que se sigan enfermando tanto el ganado, como los seres humanos.

FOR AUTHOR USE ONLY

## CAPITULO 2

### CICLO DOMESTICO DE *ECHINOCOCCUS GRANULOSUS* EN PATAGONIA SUR ARGENTINA

En Patagonia Sur de Argentina, la producción ovina extensiva, constituye la principal actividad agropecuaria, tanto por la superficie que ocupa, como por la dinámica económica que genera en la población del interior y en los centros urbanos.

La región de la Patagonia Sur, ocupada por los ovinos y caprinos, puede describirse como un desierto frío. Las precipitaciones anuales varían de 100 mm a 300 mm, las temperaturas medias diarias oscilan de 0 °C a 15 °C, con mínimas de -20 °C y capas de nieve que pueden permanecer varias semanas. La meseta patagónica de Santa Cruz y Chubut, periódicamente sufre los efectos de erupciones volcánicas y sequías prolongadas.

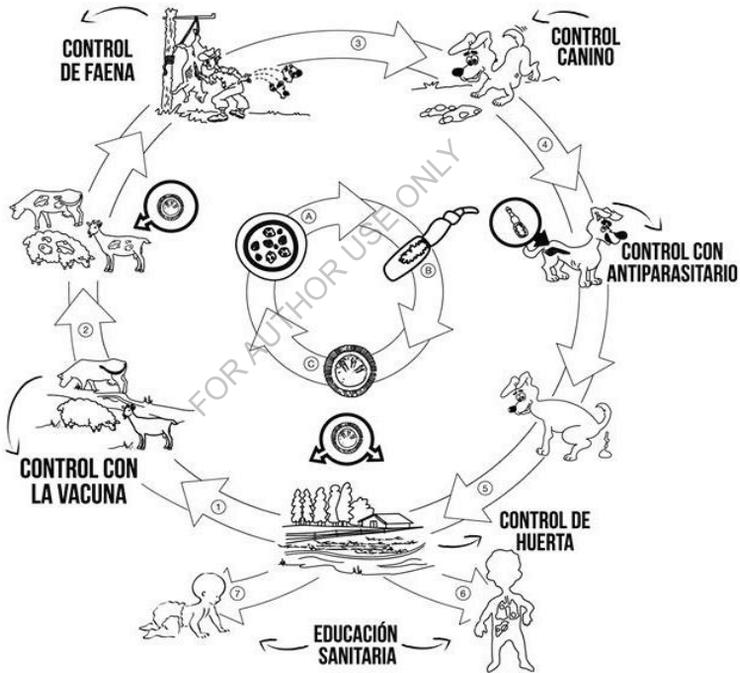
Los ovinos en esta región son manejados en forma de monocultivo extensivo, en pastizales naturales durante todo el año. Las capacidades de carga van de 1 ovino/ha a 0.1 ovino/ha. Son el sustento principal de los productores en gran parte de la Patagonia Sur y no pueden ser reemplazados fácilmente. Se distinguen básicamente dos sistemas de producción: sistemas laneros y sistemas doble propósito carne/lana. Los sistemas laneros predominan en la zona árida. La raza Merino en sus diversas variedades, es la más utilizada. Al sur del río Santa Cruz, en Tierra del Fuego y en algunas zonas de la provincia del Chubut, donde se presentan precipitaciones mayores a 200 mm anuales, predominan los sistemas doble propósito carne/lana. En las áreas de valle y en las de alto potencial productivo, existen sistemas de manejo intensivo como el engorde de ovejas de refugio provenientes de las áreas áridas, y la producción de corderos provenientes de cruzamientos terminales con otras razas, en especial carniceras.

El ovino es considerado el HI más importante debido a su amplia distribución, sus hábitos de pastoreo, la forma de recolectar el forraje, su parasitación, la fertilidad de sus quistes, la frecuencia con que es faenado para el consumo doméstico y la necesidad de contar con perros para su manejo. El ciclo perro-ovino está instalado en toda la región.

La producción caprina se concentra en el noroeste y centro norte de la provincia del Chubut. Es una actividad básica en el sistema productivo de

minifundios que involucra a un número importante de familias pertenecientes mayoritariamente a las etnias mapuche y tehuelche. El principal producto es el mohair y en segundo lugar la carne (chivitos), producto que se consume localmente. El pastoreo a campo abierto, el encierre nocturno, caracterizan su manejo. Está instalado el ciclo perro-caprino.

La producción bovina está creciendo en los últimos años y se desarrolla principalmente en áreas de valles, mallines y la zona cordillerana con mayor potencial forrajero y en áreas de bosque. No es habitual la faena de animales adultos para el consumo familiar.



A.- Larvas en el hospedero intermediario. Protoescolices en los quistes hidatídicos de ovinos, caprinos y otros herbívoros.

B.- Adultos en el hospedero definitivo. *Echinococcus granulosus* en el intestino de los perros.

C.- Huevos en el ambiente. Contaminan agua, tierra, pastos y verduras.

- 1.- Los hospederos intermediarios ingieren los huevos del parásito *E. granulosus* que contaminan el pasto y el agua
- 2.- En los pulmones, hígado y otras vísceras se desarrollan los quistes hidatídicos, que pueden tener protoescolices en su interior (quistes fértiles).
- 3.- Durante la carneada o faena de ovinos y caprinos, para consumo o comercialización, los perros pueden acceder a las vísceras, especialmente el hígado y los pulmones.
- 4.- El perro que come vísceras parasitadas con quistes hidatídicos fértiles desarrolla en su intestino el parásito adulto *E. granulosus*.
- 5.- Los huevos de *E. granulosus* son eliminados periódicamente con la materia fecal de los perros parasitados produciendo la contaminación biológica del medio ambiente.
- 6.- El hombre se puede infectar por dejarse lamer o acariciar por un perro parasitado con *E. granulosus* y por ingerir huevos de *E. granulosus* al alimentarse de verduras o al beber agua contaminada con materia fecal de perro parasitado.
- 7.- Los niños son los más expuestos a enfermar.

FOR AUTHOR USE ONLY

## CAPITULO 3

### CONTROL DE LA HIDATIDOSIS EN LA PATAGONIA SUR ARGENTINA

El diseño de los primeros programas de control fue posible por el conocimiento del ciclo de vida del parásito y a la comprensión de la historia natural de la enfermedad.

El primer programa de control comenzó en Islandia en el año 1864. En Argentina se estableció el control, por un decreto presidencial, en el año 1909.

#### 3.1 LOS INICIOS DEL CONTROL EN PATAGONIA SUR

En 1948 el Ministerio de Agricultura de Argentina, bajo la dirección del Médico Veterinario Profesor Raúl Martín Mendy, inicia acciones de control de la Hidatidosis con dispensarios estáticos formado por trabajadores voluntarios y equipos móviles que cubren parte de las provincias de Río Negro, Chubut, Santa Cruz y Tierra de Fuego, en la llamada “Campaña de Saneamiento Integral de la Patagonia”. La estrategia fue la realización de concentraciones caninas, dosificación con el tenífugo bromhidrato de arecolina, educación sanitaria con charlas en escuelas, con proyecciones de cine y la formación de equipos integrados por médicos y por veterinarios.

En los primeros años de la década del 70, el Veterinario Osvaldo Garate de SELSA (Sistema de Luchas Sanitarias), perteneciente al sector Ganadero, ante la gravedad de la enfermedad hidatídica en la provincia de Santa Cruz, realiza diagnósticos de EQ en lugar de faena y dosificaciones con arecolina como forma de diagnóstico inicial y educación. Incorpora la dosificación canina con praziquantel, promueven los carneaderos en las estancias y la educación al hombre de campo, en las zonas rurales de El Calafate y Perito Moreno.

El Veterinario Casildo Urdangarin, del SELSA Chubut, realiza acciones similares en la zona de Esquel.

En el año 1975 el Veterinario Adrián Bitsch inicia el Programa de Control del Territorio Nacional de Tierra del Fuego, incorporando la necesidad de la continuidad como requisito ineludible para alcanzar el éxito en el control y la dosificación periódica planificada con el tenicida praziquantel.

En la década del 80 inician sus actividades, desde el sector Salud, los Veterinarios Jorge Iriarte y Eloísa Bona de las provincias de Chubut y Santa Cruz, desestabilizando el ciclo de la enfermedad mediante la vigilancia y desparasitación periódica del hospedador definitivo doméstico, la vigilancia y el control del hospedador intermediario doméstico en los lugares de faena y la educación sanitaria de la población expuesta al riesgo de enfermar. Se incorpora la necesidad de integrar las acciones de control de la EQ a las actividades regulares de prevención de la salud, incorporando a la comunidad como partícipe activo de los programas y se reemplaza la figura dominante del “jefe de programa” por la de equipos de trabajo interdisciplinarios, que apuntalan la tarea del agente sanitario y del hospital rural.

En la década del 90 se consolidan los programas patagónicos con una fuerte actividad sobre la población en riesgo de enfermar, basada en la búsqueda de portadores asintomáticos y relevamiento de la situación epidemiológica de la enfermedad a través de serología y ecografía catastral, en grupos de riesgo. El detectar personas portadoras de quistes hidatídicos asintomáticos, permitió acortar la historia natural de la enfermedad y establecer el tratamiento farmacológico. Además, se incorporó el control de las poblaciones caninas, el control en las huertas o quintas, la vigilancia en animales silvestres.

En el nuevo siglo se debe iniciar la etapa de la aplicación de las nuevas herramientas, como la vigilancia de la Echinococosis canina por coproantígeno, la vigilancia serológica en el hospedador intermediario, el tratamiento en el hospedador intermediario, los sistemas de información geográfica, la vigilancia de la equinococosis en el ambiente, el control biológico y el control con vacunas.

### **3.2 LAS MEDIDAS DE CONTROL EN PATAGONIA SUR ARGENTINA**

Finalizando la segunda década del siglo XXI, los técnicos responsables de los programas de Control de la Hidatidosis y los propietarios de los EAP de la Patagonia Sur, disponen de las herramientas de vigilancia, diagnóstico y control necesarias para controlar la EQ. Es necesario contar con la decisión estatal o empresarial de aplicarlas y disponer de los recursos necesarios.

### 3.2.1 Control de poblaciones caninas

La tenencia responsable de los perros es central para el control de EQ. El control de los perros en los ámbitos urbanos es competencia y responsabilidad de las autoridades municipales.

Para ello deberán implementar un programa integral basado en la tenencia responsable de los perros, priorizando la salud pública y la integridad de las personas. El mismo debe incluir estrategias de educación a los dueños de perros y a la comunidad en general, un sistema de identificación que transfiera responsabilidad legal a los propietarios, control de la natalidad, control de los animales sueltos, un sistema de adopción y el correcto manejo de la basura urbana.

En las áreas rurales las perreras o lugar donde se atan los perros, deben estar alejados del lugar de faena, de la huerta, de los corrales y de la vivienda. Tener en cuenta los vientos predominantes y los cursos de agua.

### 3.2.2 Control en los animales silvestres

La infección en animales silvestres es un obstáculo para la erradicación de la EQ, por no ser alcanzado el ciclo silvestre, por la mayoría de las estrategias aplicadas al ciclo doméstico. Es posible realizar la búsqueda de QH en liebres en los lugares de faena habilitados, la búsqueda de huevos de *E granulosus* en los cueros de los zorros cazados y la búsqueda de endoparásitos en zorros.

El aumento de los perros asilvestrados, que ha motivado la desaparición de la ganadería ovina en la región de cordillera de Tierra del Fuego y el incremento de los perros sin dueño en las cercanías de algunas ciudades en Chubut y Santa Cruz, deberán ser considerados como posible fuente del mantenimiento del ciclo de la EQ, al no ser alcanzados por las medidas de control, aplicados en los perros urbanos y rurales domésticos.

### 3.2.3 Control de las huertas o quintas

Las quintas o huertas familiares y las huertas comerciales, deben estar cercadas para impedir el ingreso de los perros. Se debe desalentar el ingreso de los perros, realizar una vigilancia estricta de la presencia de materia fecal

canina y de los perros, descartando todo tipo de verduras que puede haber tenido contacto con la materia fecal canina.

### **3.2.4 Educación sanitaria de la población**

La educación sanitaria y la promoción de la salud de la población expuesta al riesgo de adquirir la EQ es una herramienta importante, de lenta incorporación, que producirá resultados observables a largo plazo. Su objetivo es lograr cambios de hábitos y conductas sanitarias en las personas orientadas al control y erradicación de la enfermedad.

Las actividades educativas se orientan al asesoramiento y capacitación sobre el lugar de faena y el destino de las vísceras, sobre el control de EQ en la huerta, en el cuidado de los perros, el contacto estrecho con los perros y los beneficios de la adecuada higiene alimentaria y su desparasitación periódica. Se refuerzan con la elaboración de material educativo (audiovisuales, folletos, cartillas, afiches, etc.) cuya distribución y exhibición mantiene en vigencia el interés en la comunidad.

Los agentes sanitarios de atención primaria de la salud, los maestros en escuelas de áreas endémicas y la participación comunitaria son los efectores fundamentales.

Como refuerzo de las acciones de educación, se realiza una vez al año la “Semana de la Hidatidosis”. Durante la misma se aplican en forma intensiva técnicas educativas para la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad y las acciones de control. Intervienen, además del sector salud, el sector educación y los medios de comunicación escrita, oral y televisiva. Es fundamental implementar las estrategias de comunicación, educación y capacitación en forma conjunta con otros organismos.

### **3.2.5 Control en los lugares de faena**

En los lugares de faena habilitados, que se encuentran en los ejidos urbanos de cada localidad y que cuentan con inspección sanitaria se debe anular la salida de vísceras parasitadas con quistes hidatídicos, en especial hígado y pulmón. Los organismos correspondientes en los niveles municipal, provincial y nacional, deben establecer y mantener los procedimientos sanitarios para el control de la eliminación de las vísceras en los frigoríficos y mataderos.

Controlar la fuente de infección de los perros es central para los programas de control de la región, a fin de cortar el ciclo biológico del parásito. El programa de control, debe realizar una supervisión efectiva de la inspección sanitaria, del procesamiento y destrucción o desnaturalización de las vísceras decomisadas, del cumplimiento de las medidas para impedir el ingreso de los perros a las instalaciones, de las normas que regulan la salida de las vísceras de los lugares de faena, de la construcción de lugares de faena adecuados en cada una de las localidades y de la incorporación de inspección veterinaria.

**Primera medida relevante de control de Hidatidosis, disponible desde el año 1855.**

### 3.2.6 Control en el hospedador definitivo

En las primeras campañas se utilizó el tenífugo bromhidrato de arecolina para el diagnóstico y tratamiento. Desde 1975 se utiliza como tratamiento la droga tenicida no ovicida, praziquantel, que administrado en forma planificada y sistemática a una dosis de 5 mg/kg, permite la reducción en forma rápida de los perros parasitados con *E. granulosus* y la reducción de la biomasa parasitaria en el ambiente. Se administra en comprimidos orales con frecuencias de 45, 90, 180 o 360 días, según la prevalencia de cada región y la estrategia de cada programa. El esquema óptimo consiste en llevar a cabo las desparasitaciones caninas cada 45 días, durante al menos los años que lleve el recambio natural de la majada y la descontaminación del ambiente.

El objetivo es eliminar en cada ocasión, las nuevas tenías antes que comiencen a producir huevos, ya que la droga no es ovicida. A medida que la cobertura de la desparasitación sistemática se aproxima a la totalidad de la población de perros en un área determinada, el riesgo de infección para el hombre y el ganado disminuye gradual y progresivamente hasta que la transmisión se interrumpe por completo.

Al menos dos dosificaciones deben ser realizadas o supervisadas por técnicos del programa, utilizando un antiparasitario de amplio espectro y asegurando que la droga llegue al estómago del perro.

Los programas de control tienen la dificultad de disponer de la droga antiparasitaria en tiempo y forma, para cumplir con las rondas programadas. Los esquemas de desparasitación presentan como limitación principal la dificultad para lograr una cobertura efectiva, superior al 80% de los perros existentes, en cada una de las rondas de desparasitación planificadas, por dificultades económicas, geográficas, climáticas o por condicionantes socio-culturales, existentes en las áreas bajo tratamiento.

**Segunda medida relevante de control de Hidatidosis, disponible desde el año 1975.**

### **3.2.7 Control con vacunas**

De las medidas existentes para prevenir enfermedades infecciosas, la vacunación es la más útil. Las vacunas constituyen un medio eficaz y rentable para prevenir y controlar, o incluso erradicar, enfermedades infecciosas.

Si previenen infecciones zoonóticas, las vacunas veterinarias pueden proteger no sólo la salud de los animales, sino también la del hombre.

#### **a.- Control con vacunas en el hospedador definitivo**

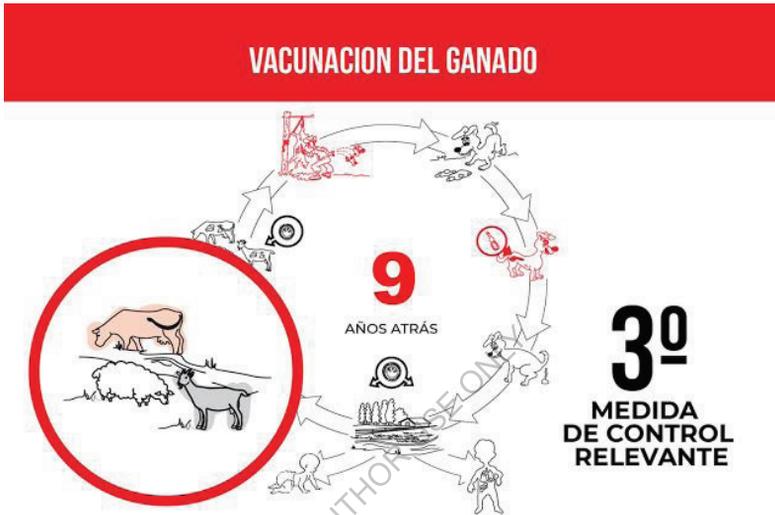
Una vacuna que reduzca la producción de huevos de *E. granulosus* en el hospedador definitivo, podría ser potencialmente suficiente para limitar la transmisión en áreas donde el parásito es endémico.

Existen investigaciones científicas tendientes al desarrollo de una vacuna recombinante contra *E. granulosus* de aplicación en perros, que produce inmunidad local y sistémica.

#### **b.- Control con vacunas en el hospedador intermediario**

La incorporación de acciones en la línea ovina, que prevengan la infección y disminuyan la oferta de quistes hidatídicos, abre nuevas perspectivas a los programas de control, al posibilitar atacar al ciclo de la enfermedad hidatídica en un nuevo frente, lo que va a permitir lograr un control sostenido de la enfermedad en el tiempo.

La vacuna en el programa de Control de la Hidatidosis es una herramienta práctica que permite prevenir la enfermedad en los hospedadores intermediarios, mediante la generación de altos títulos de anticuerpos. Esto contribuye al cierre del ciclo de la enfermedad mediante la reducción de la oferta de QH a los hospedadores definitivos.



Medidas relevantes del control de Hidatidosis: el control de su faena (hace 130 años), la desparasitación periódica de los perros (hace 45 años) y la vacunación del ganado que está disponible desde el año 2012.

La disponibilidad de una vacuna recombinante contra la EQ en rumiantes menores, permitirá la reducción de la oferta de QH disponibles para los hospedadores definitivos, lo que implica reducir la biomasa parasitaria disponible para los hospedadores intermediarios. Esta vacuna veterinaria tiene la particularidad de proteger no sólo la salud de los animales, sino también la del hombre, al disminuir el riesgo de enfermarse de las personas.

Un programa de vacunación, debería incluir vacunar todos los años con dos dosis a corderos y chivitos, con al menos un intervalo de 30 días, a partir del mes de edad. Al inicio del programa vacunar con dos dosis a los adultos. Aplicar un refuerzo anual a todos los animales. A las madres para asegurar la transferencia de inmunidad calostrala. A los capones, porque desde este grupo sale la mayoría de los animales destinados a la faena familiar. Los animales

más viejos son los que mueren en el campo o son sacrificados para alimentar a los perros.

El esquema de vacunación se debe mantener los años necesarios para la reposición de toda la majada, al menos 7 años.

**Tercera medida relevante de control de Hidatidosis, disponible desde el año 2012.**

### **3.2.8 Control en los establecimientos agropecuarios.**

Los establecimientos agropecuarios (EAP) patagónicos deben contar con un lugar adecuado donde faenar los animales para su consumo. Un lugar simple, con mínimas comodidades, agua suficiente, sin acceso de los perros y con un pozo sanitario para la eliminación de las vísceras parasitadas. Deben evitar la alimentación de los perros con vísceras crudas de los animales faenados o transformar las mismas, especialmente el hígado y los pulmones, en un alimento seguro para los perros; mediante el tajeado, la salazón, la salmuera y especialmente el hervido.

Deben tener solo los perros necesarios para el trabajo con los animales y ubicados en el sector de “perreras,” cuando no trabajan. Las perreras deben estar alejadas de los corrales, parques, quintas y viviendas. Deben desparasitar a todos los perros cada 45 días con una droga tenicida, asegurando que la droga llegue al estómago del perro.

De no ser suficientes estas medidas, pueden implementar un programa de vacunación aplicando dos dosis a corderos, terneros y chivitos, con al menos un intervalo de 30 días, a partir del mes de edad. El programa de vacunación se debe mantener los años necesarios para la reposición de todo el ganado. Al inicio, vacunar con dos dosis a los adultos y posteriormente un refuerzo anual a todos los animales.

El productor agropecuario patagónico puede controlar la EQ en su EAP, sin depender de las acciones realizadas por el programa de control provincial y/o nacional; desparasitando periódicamente a todos sus perros con una droga tenicida y/o anulando la posibilidad de que sus perros se alimenten con vísceras crudas y/o vacunando sus ovinos, caprinos y bovinos.

## CAPITULO 4

### INMUNIDAD EN EL HOSPEDADOR INTERMEDIARIO

*Echinococcus granulosus* infecta sus hospederos en formas diversas y con algunas variaciones en su ciclo vital. La variabilidad de hospederos intermediarios y de órganos afectados puede influir en la respuesta inmunitaria del hospedador al parásito. Las formas parasitarias que pueden desencadenar esta respuesta inmunitaria en el hospedero intermediario son la oncósfera invasora, el quiste hidatídico maduro y los protoescólices liberados después de la rotura del quiste hidatídico. Algunos aspectos generales de las características inmunobiológicas de la infección por cestodos taenidos en el hospedero intermediario son comunes del grupo e incluyen los aspectos siguientes. (1)

a.- La inmunidad interviene de modo fundamental en la regulación natural de la transmisión. Los sujetos infectados muestran inmunidad intensa contra la reinfección. b.- Los hospederos pueden ser protegidos contra la infección inicial por inmunización con extractos de parásitos inactivados. c.- Los hospederos pueden ser protegidos contra la infección inicial por transferencia pasiva de suero de un hospedero infectado o un hospedero anteriormente inmunizados activamente. d.- Existe un alto grado de reactividad cruzada entre antígenos de diferentes especies de taenias y se reflejó tanto en la inmunización activa como en la transferencia pasiva de inmunidad utilizando antígenos o suero inmune de especie heterólogas. e.- Los anticuerpos en el calostro transfieren la protección de las hembras infectadas a sus crías. También puede transferirse la inmunidad a receptores no infectados por medio de sueros o anticuerpos purificados obtenidos de animales infectados. f.- La vacunación con extractos parasitarios sin refinar genera niveles altísimos de protección contra las reinfecciones. g.- El calostro, el suero de la madre o la transferencia de anticuerpos de los animales vacunados protege a los receptores contra nuevas infecciones.

Gran parte de la información inicial sobre la vacunación contra infecciones por cestodos y sus hospederos intermediarios ha sido producto de estudios detallados en que se utilizó *Taenia taeniaeformis*, y esta especie ha seguido usándose como un modelo útil para investigaciones sobre vacunación contra este grupo de parásitos. (2)

## 4.1 LA VACUNA EN LOS HOSPEDEROS INTERMEDIARIOS

La vacuna ideal, debería permitir inmunizar a hospedadores intermediarios de corta edad mientras aún están protegidos por los anticuerpos que recibieron de sus madres y mantener los niveles de protección con un refuerzo anual.

Es necesario un nivel alto de anticuerpos para destruir cualquier nueva oncósfera que invada el organismo. Si una nueva oncósfera invade el organismo y necesita estimular las células de memoria para producir anticuerpos, cuando éstos estén disponibles, la oncósfera ya se transformó en quiste hidatídico y no será afectada.

Los hospedadores intermediarios deben tener anticuerpos circulantes suficientes para matar la oncósfera que pudieran ingerir cuando los animales pastan en ambientes contaminados con materia fecal canina y huevos de *E. granulosus*.

## 4.2 EL LARGO CAMINO RECORRIDO EN LA BUSQUEDA DE UNA VACUNA CONTRA EL PARASITO ECHINOCOCCUS GRANULOSUS.

En 1796, Edward Jenner (1749–1823), investigador, médico rural y poeta inglés, hizo la primera inoculación contra la viruela, enfermedad que causaba estragos en el mundo. Un niño de ocho años de edad, fue el primer inoculado con secreción recogida de una pústula vacuna (viruela de vacas) en la mano de una lechera que se había infectado durante un ordeño. Semanas después inoculó de nuevo al pequeño, esa vez con pus procedente de una persona enferma de viruela.

El niño quedó indemne, con lo cual se demostró la acción profiláctica de la inoculación contra la viruela humana. E. Jenner nunca imaginó que su descubrimiento salvaría millones de vidas. Dos siglos más tarde, las vacunas siguen siendo una herramienta fundamental en la lucha contra las enfermedades infecciosas.

## 4.3 LOS PRIMEROS ENSAYOS LA VACUNA CON LÍQUIDO HIDATÍDICO y PROTOESCÓLICES

En 1927, Félix Agustin Dévé (1872-1951), médico e hidatidólogo francés, publica sus trabajos, donde describe sus intentos de producir inmunidad

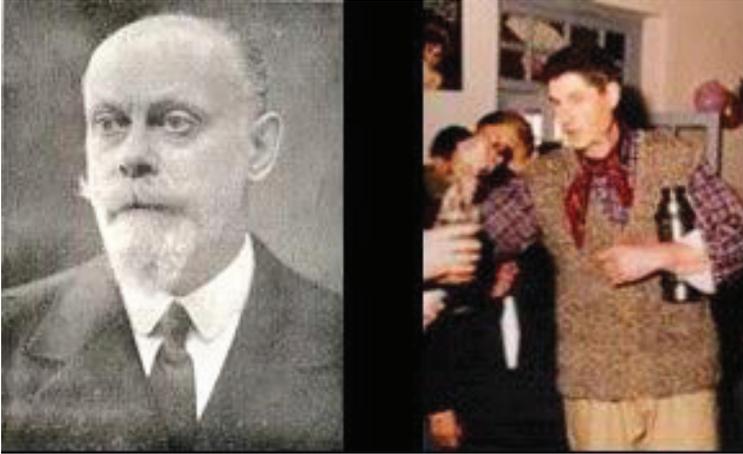
artificial experimental, contra *E. granulosus* en conejos. Los conejos fueron inmunizados con la inyección de líquido hidatídico y arena hidatídica de ovejas. Tres meses después del desafío, se encontraron quistes a la observación microscópica. (3)

En la década del 30, Edward L. Turner, E.W. Dennis y D.A. Berberian, del Departamento de Medicina y Parasitología, de la Universidad Americana de Beirut, estudian la posibilidad de producir inmunidad artificial contra *E. granulosus*, en hospederos intermediarios y definitivos.

En 1937 publican sobre la vacuna experimental en ovejas. Preparan el antígeno con escólices y membranas de quistes del pulmón ovino, llevado a fino polvo por desecación. Inician el trabajo con 70 ovejas preñadas. Sus corderos son inmunizados con 1, 2, 3 y 4 dosis de vacuna aplicada en forma intramuscular. Trabajan con 115 corderos. Vacunados y controles son desafiados vía oral con 500 y 1000 oncósferas, obtenidas de materia fecal canina. Pasados entre 11 y 12 meses fueron realizadas las necropsias, observándose hígado, pulmón, bazo y riñones.

Como resultados se expresa que el procedimiento de inmunización no previno la infección, pero redujo el número de quistes y su tamaño, en comparación con los controles. En los quistes de los animales inmunizados se observó paredes engrosadas, calcificación temprana, degeneración de membrana y escólices degenerados. (4)

Ni Félix Dévé en Francia en 1927, ni Turner y col en Beirut en la década del 30, ni Velarde Perez Fontana en Uruguay en la década del 40, ni Dada y Belino en Nigeria y Adrian Bitsch en Argentina en la década del 80, logran obtener resultados satisfactorios inyectando antígenos derivados de líquido hidatídico o protoescólices.



Félix Dévé (Francia) y Adrian Bitsch (Argentina)

#### 4.4 LA VACUNA CON ONCOSFERAS. LA VACUNA EXTRACTIVA PARASITARIA

Michael Gemmell del Hydatid Research Unit de New Zeland, realizó investigaciones en inmunidad relacionadas con *E. granulosus* en tres estudios realizados en 1964 y 1965. Vacunó en forma intramuscular corderos con huevos y oncósferas, como antígeno bruto, obtenidos de *E. granulosus*, de *Taenia hydatigena* y *T. ovis* de ovinos y de *T. pisiformis* de conejos.

Los corderos fueron desafiados posteriormente con los huevos de *E. granulosus*. Se establecieron quistes hidatídicos en los animales vacunados con *Taenias*. Los huevos o oncósferas de *E. granulosus* fueron capaces de inducir una respuesta inmune fuerte. (5)

Junto a Soulsby de la Universidad de Pennsylvania, USA en 1996, realizan una revisión sobre el desarrollo de la inmunidad adquirida y el progreso en la inmunización activa. Definen que los próximos estudios deberían conducir a una mejor comprensión de la reacción antígeno-anticuerpo y sus consecuencias sobre la relación huésped-parásito. Plantean que investigaciones dirigidas hacia el aislamiento y la caracterización de los antígenos funcionales pueden conducir al desarrollo de vacunas, para uso en programas de salud pública. (6)

En 1970, el neozelandés David Heath presenta su tesis doctoral en la Universidad Nacional de Australia sobre la biología del desarrollo de las formas larvales de las *Taenias* que causan hidatidosis y cisticercosis en los mamíferos.



**Reunión de la Organización Mundial de la Salud sobre Céstodos de Munich. - 1974.**

Abajo: el segundo David D Heath, el sexto E J Soulsby  
Arriba y al medio Michael Gemmell y Edward L Turner

David Heath en la década del 80, junto a Parmeter, Osborn y Lawrence y junto a Osborn demostró un alto nivel de resistencia a la infección oral con huevos de *E. granulosus*, en corderos de raza Romney Marsh de Nueva Zelandia, inmunizados con homogenato de oncósferas. El suero de estos animales inhibió el desarrollo de quistes hidatídicos in vitro. Con la vacunación a base de oncósferas lograron obtener niveles altísimos de protección en ovejas contra la infección con huevos. Dos aplicaciones subcutáneas o más, de oncósferas activadas de *E. granulosus* estimularon la aparición de protección casi completa contra infecciones repetitivas. Las inmunizaciones culminaron con la aparición de masas de quistes en el sitio de la inyección inicial, pero no

se observaron tales estructuras en el sitio en el cual se hicieron las nuevas aplicaciones de oncósferas. Las oncósferas activadas o alguna fase en el desarrollo de parásito antes de los 14 días de vida, estimulan resistencia.

Estos resultados de alta relevancia científica dieron origen al desarrollo posterior de una vacuna formulada **con extractos de oncósferas** del parásito. (7) (8).

El australiano Marshall Lightowlers inicia sus trabajos en inmunología de *T. taeniaeformis* en ratones, como paso previo a una posible vacuna contra *E. granulosus*

La limitante principal de la aplicación práctica de las vacunas para controlar la parasitosis producida por *E. granulosus*, reside en el abastecimiento y la disponibilidad del antígeno.

La fuente más potente del antígeno para las vacunas es la oncósfera. Es impráctico considerar, salvo en estudios experimentales, que se podrá contar con suficiente antígeno, preparado desde las oncósferas.

Para desarrollar una vacuna de distribución masiva, es esencial identificar los antígenos protectores específicos en la oncósfera de *E. granulosus*.

#### **4.5 VACUNA RECOMBINANTE CONTRA HIDATIDOSIS**

La tecnología de ADN recombinante permite aislar los genes que codifican la información de las proteínas de interés inmunológico presentes en el patógeno contra el cual queremos desarrollar una vacuna. El gen en cuestión insertado en un vector de clonado contendrá la secuencia de ADN que se desea replicar. De esta manera éste ADN puede incorporarse a las células de otros organismos (bacterias, levaduras, células animales, vegetales) en los que se podrá “expresar” la información de dichos genes obteniéndose grandes cantidades de la proteína en cuestión con fines biotecnológicos.

En 1989, en Nueva Zelanda, se produjo una vacuna a base de antígenos recombinantes, contra la infección por *T. ovis* en ovinos. Fue la primera vacuna recombinante, muy satisfactoria, con eficacia a campo y registrada para la distribución comercial, contra una parasitosis.

Marshall Lightowlers a fines de los 80 y en los inicios de la década del 90 realiza la primera publicación acerca de la creación de una vacuna contra *E. granulosus*, en base a la vacuna contra *T. Ovis*.

La vacuna denominada EG95 fue desarrollada por Marshall Lightowlers, David Heath y colaboradores. Se trata de una proteína recombinante de 16 kDa clonada a partir del ácido ribonucleico mensajero (RNAm) obtenido de huevos del parásito que, expresada como una proteína de fusión con glutatión S-transferasa (EG95-GST) dando como resultado un producto de 40 kDa. La proteína EG95 emulsionada con el adyuvante Quil A, protege frente a la infección por *E. granulosus* al inducir anticuerpos específicos del tipo IgG1 e IgG2 contra la oncósfera del parásito. A través de este mecanismo inmunológico el parásito es eliminado cuando ocurre la infección, antes de poder establecerse en los tejidos del huésped. Es una preparación proteica purificada, no infecciosa, no tóxica, no contaminante, cuya proteína recombinante EG95 se expresa en *Escherichia coli*.

En 1993, Heath y Lightowlers presentan: **“El desarrollo exitoso de una vacuna recombinante frente a la enfermedad hidatídica”** en el 16º Congreso Internacional de Hidatidología que se realizó en Pekín, China, donde informan a la comunidad científica que desarrollaron una vacuna que protege a los ovinos contra la infección por *E. granulosus*. Dos inmunizaciones de 50µg de antígeno produjeron una protección del 96% frente al desarrollo de quistes hidatídicos, protegiendo a los diez ovinos vacunados ante el desafío con huevos de *E. granulosus*, frente a los ocho ovinos controles.

En 1996, David Heath y Stephen Lawrence publican la identificación de la molécula antigénica EG95 en oncósferas maduras. Definen la secuencia de los polipéptidos antigénicos de la oncósfera que inducen respuesta inmune de anticuerpos, su asociación con la aparición temprana de protección y la lisis de las oncósferas in vitro por la presencia de dichos anticuerpos séricos. Demostraron la relevancia de antígenos nativos de 23, 25, 30, 34 y 40 kDa en la respuesta inmune protectora contra la infección por *E. granulosus*. La confirmación final fue proporcionada por la inmunización de ovinos y su posterior desafío con el parásito. Sólo la fracción de peso molecular en el rango de aproximadamente 23-25 kDa (proteínas EG95), incluyendo los aminoácidos 4 a 77, fue capaz de generar una respuesta

inmunológica del tipo IgG que resultó protectora contra la infección por *E. granulosus*. (9)

EG95 es una proteína presente en diferentes estadíos de *E. granulosus* que tiene una función vital en la biología del parásito. Puede estar implicada en la penetración de los parásitos al epitelio de las vellosidades intestinales. Esta proteína tiene alto grado de conservación en diferentes etapas del desarrollo de *Echinococcus*. El gen que codifica EG95 se expresa en oncósferas, protoescólices y gusanos adultos inmaduros y maduros.

El antígeno protector puede producirse mediante aislamiento de la oncósfera de *E. granulosus* nativo utilizando técnicas de purificación convencionales. Para la producción del antígeno en cantidades industriales, es deseable la producción por técnicas de ADN recombinante.

Con el avance de la ingeniería genética, el equipo liderado por Marshall Lightowlers de la Universidad de Melbourne (Australia) y David D Heath de Ag Research (Nueva Zelandia) lograron clonar el antígeno EG95 en un plásmido vector y expresar la proteína de interés inmunológico en la bacteria *Escherichia coli*. Junto a Laurence, Gauci, Young, Ralson y Maas, en 1966, describen el desarrollo de una vacuna basada en un antígeno recombinante clonado a partir de los huevos de parásitos (oncósfera). Ovinos vacunados con el antígeno designado EG95, fueron protegidas (media 96-98%) contra la hidatidosis luego de la infección en prueba experimental con huevos de *E. granulosus*.

Los ensayos establecieron que la cantidad de antígeno necesario era de 50 mg de proteína EG95 para ovinos y caprinos y mostraron que Quil A fue el adyuvante disponible que promovió el nivel más alto y la mayor persistencia de la protección, con una mínima reacción en el sitio de la inyección a una dosis de 1 mg. Utilizando el doble de la dosis recomendada superó las pruebas sobre posibles signos de reacciones locales, sistémicas y efectos sobre comportamiento.

No se registró aumento de temperatura, reacciones en el sitio de inyección, efectos adversos ni alteraciones del comportamiento significativos al vacunar corderos entre 4 semanas y 8 semanas de edad y hembras en período de gestación. La vacuna se presenta liofilizada y es reconstituida antes de su aplicación, con la finalidad de prolongar su tiempo de almacenaje.

Esta vacuna podrá incorporarse a otras vacunas clostridiales, bacterianas o antiparasitario, pero se perderá la capacidad de ser liofilizada. (10)

La vacuna EG95, la primera vacuna recombinante contra Hidatidosis, será una nueva herramienta para su control.

FOR AUTHOR USE ONLY

## CAPITULO 5

### LA INCORPORACION DE ARGENTINA A LOS ESTUDIOS CON LA VACUNA EXPERIMENTAL EG95

Marshall W. Lightowlers integra el “Grupo Científico de Trabajo sobre los adelantos en la prevención, el control y el tratamiento de la Hidatidosis” de la organización Mundial de la Salud, y publican: “*Infecciones por Echinococcus: Aspectos inmunobiológicos y de vacunación*”, en 1.994.-

El documento describe los resultados de dos investigaciones independientes, que usaron el antígeno recombinante de oncósferas para vacunar a los ovinos contra infecciones subsecuentes por huevos de *E. granulosus* logrando protecciones del 95% y 97% de protección.

En el manifiestan que: “*La investigación por colaboración entre el laboratorio de Parasitología Molecular de la Universidad de Melbourne y Ag Research de Nueva Zelandia han permitido la elaboración de una vacuna definida que protege a los ovinos contra infecciones repetitivas por E. granulosus. Es posible utilizar la vacuna como un medio para controlar la transmisión de los parásitos hidatídicos, en sus huéspedes intermediarios naturales, como parte de las campañas de lucha contra la hidatidosis*”. En la parte final del documento escriben: “*La Universidad de Melbourne y el organismo Ag Research investigan la participación de las compañías comerciales en el refinamiento de la vacuna. Además, será de máxima importancia la colaboración de otros grupos de investigadores que tengan interés en la epidemiología y la lucha contra la enfermedad hidatídica, en la valoración de la vacuna en forma directa “sobre el terreno”, y seguramente será bien recibida*”.

En 1995 el grupo de investigadores integrado por el Bioquímico Eduardo Fernández, el Médico Jorge Lago y los Veterinarios Jorge Iriarte y Oscar Jensen, profesionales del Ministerio de Salud de la Provincia del Chubut de Argentina, reciben el protocolo y 10 dosis de vacuna experimental EG95 en forma liofilizada, desde la Universidad de Melbourne, Australia. En la chacra N<sup>o</sup> 18 de Sarmiento, perteneciente a la Dirección de Ganadería, Eduardo Fernandez y Oscar Jensen, vacuna los primeros corderos en América. (11)

En 1997 se incorpora el Centro Regional de Investigación y Desarrollo Científico Tecnológico (CRIDECIT), de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco, con el grupo de la Dra. Paula Sanchez Thevenet.

## **5.1 LOS ENSAYO CON LA VACUNA EG95 EN LA DECADA DE LOS 90**

Se realizaron ensayos en estudios experimentales multicéntricos, controlados y aleatorios, bajo un mismo protocolo, en Australia, Nueva Zelandia, China y Argentina. Los resultados de potencia de la vacuna recombinante en ensayos a campo realizados fueron similares y concluyentes, con protección logradas en los animales vacunados respecto a los controles, entre 83% y 99%, para los ensayos con dos dosis de vacuna EG95.

Ensayos realizados en China y en Argentina con animales que recibieron dos dosis de vacunas, con 1 mes de intervalo, y luego desafiados a los 6 y 12 meses posteriores, se logró una protección entre el 82 y 97%. En ensayos realizados en Argentina con una sola dosis y el desafío realizado a los 5 y 12 meses, se logró un 82 y 85 % de protección. En un ensayo realizado en Argentina con 3 dosis se logró una protección del 100%. La tercera dosis logra un nivel más alto de anticuerpos y una mayor protección.

## **5.2 ENSAYOS CON LA VACUNA EG95 EN ARGENTINA. PERIODO 1995 – 1999**

Los animales de los ensayos fueron corderos de menos de 25 semanas, no expuestos a la infección por *E. granulosus*, que siguieron el calendario sanitario del establecimiento donde se realizó el ensayo. La vacuna liofilizada provista por Marshall W. Lightowlers de la Universidad de Melbourne, fue reconstituida una hora antes con agua destilada y aplicada en forma subcutánea en la ingle y/o la axila, a la dosis de 50 ug de la proteína EG95 y 1 mg de adyuvante Quil A, en un volumen de 2 ml.

Los corderos vacunados y testigos fueron desafiados por vía oral con aproximadamente 2.000 huevos de *E. granulosus*, obtenidos de perros naturalmente infectados, según el protocolo de cada ensayo. Entre los 8 y 14 meses de producida la infección, los ovinos fueron sacrificados bajo condiciones que permitieron el examen detallado de la res y de las vísceras, especialmente el hígado, los pulmones, los riñones, el bazo y

el cerebro, que se cortaron en trozos de 1 a 2 mm, en búsqueda de quistes hidatídicos.

### 5.2.1 Ensayo Argentina Nº 1 – Chubut – Sarmiento – 1995.

Se inicia en mayo de 1995, con 20 corderos de raza Merino. Diez fueron protegidos con dos dosis de vacuna EG95 con 4 semanas entre ambas dosis.



Todos fueron desafiados 4 semanas después, vía oral con aproximadamente 2000 huevos de *Echinococcus granulosus*, obtenidos por la prueba de la arecolina, de perros naturalmente infestados.



Transcurridos 14 meses de efectuada la infección, todos los ovinos que finalizaron la prueba, (7 del grupo vacunado y 10 testigos), fueron sacrificados



en búsqueda de quistes hidatídicos.

Veterinario Jorge Iriarte, Bioquímico Eduardo Fernández, Veterinario Oscar Jensen, Dr. Marshall Lightowlers (Australia), Bióloga Gloria Cerrone y Dr. David Jenkis (Jefe programa de Hidatidosis de Australia)., camino al matadero de Andrés Marinoni en Sarmiento, Chubut, para realizar las necropsias. (1997)

En el 100% de los animales testigos (10/10), se encontraron quistes hidatídicos. Fueron detectados 232 quistes hidatídicos. En el grupo vacunado, un ovino (1/7), presentó un (1) quiste hidatídico viable, de 2 mm. La protección resultante fue del 99.4 %.

*Lightowlers, Jensen, Fernández y col., publican en 1.999: sobre tres ensayos realizados en ovejas inmunizados con la vacuna experimental recombinante EG95 y desafiados con huevos de E. granulosus viables obtenidos en Nueva Zelandia (ciclo perro / oveja), Australia (ciclo dingo / canguro) y Argentina (ciclo perro / oveja). La vacunación con EG95 confiere un alto grado de protección (rango 96-100% de protección). Los ensayos demostraron que el 86% de las ovejas vacunadas eran completamente libres de quistes hidatídicos viables cuando se examinan aproximadamente 1 año después del desafío. La vacunación redujo el número de quistes viables por 99 % en comparación con los controles no vacunados. Estos resultados sugieren que la vacuna EG95 podría tener una amplia aplicación como una nueva herramienta para su uso en campañas de control de hidatidosis. (11)*

### 5.2.2. Ensayo Argentina Nº 2 - Chubut – Puesto Blanco - 1996.

Se inicia en mayo de 1996, con 20 corderos de raza Merino, de 6 meses de edad, en un campo de 2.500 hectáreas. Diez fueron protegidos con tres dosis de vacuna EG95. Todos fueron desafiados.

En el grupo testigo se encontró una media de 92 quiste hidatídico. En el grupo vacunado no se encontraron quistes. La protección resultante fue del 100%. –



Veterinario Oscar Jensen, junto al investigador Marshall Lightowlers, preparados para recorrer el campo "Pasto Blanco", ubicado a 30 km de Sarmiento, en diciembre de 1998.

### 5.2.3 Ensayo Argentina Nº 3 - Chubut – Estancia Media Luna - 1997.

Se inicia en abril de 1997, con 90 corderos, raza Merino de 6 meses de edad. El objetivo fue evaluar el número de dosis y tiempo de protección. Sesenta corderos fueron protegidos con una dosis de vacuna EG95 y treinta de ellos recibieron una segunda dosis a los 45 días. Treinta quedaron como testigos. Se realizaron desafíos en distintos grupos y tiempos.

En los testigos examinados se encontraron una media de 219 quistes.



Bioquímica Paula Sanchez, Investigador Marshall Lightowlers, Veterinarios Jorge Iriarte y Oscar Jensen y Bioquímico Eduardo Fernandez, buscando quistes hidatídicos en vísceras ovinas, en el matadero de Rolando Berón, Sarmiento, Provincia del Chubut, Argentina. Diciembre 1.998.

Con una sola dosis de la vacuna se logró una protección del 85 % para la infección con *E. granulosus* a los 3 meses de la última dosis y del 82% a los 12 meses. Con dos dosis de vacuna resultó una protección del 99% para 4 meses y del 98% para 11 meses post vacuna.

VACUNACION EXPERIMENTAL DE OVINOS CON EG95 «EXPERIENCIA Nº 4»  
Sarmiento - Chubut - Argentina

CARAVANA Nº 187 PRECINTO Nº 255 FECHA 15/12/98

	Caravanas	42	3-5	8-10	10	Trío	Resaca
Hígado	sin vaca	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hígado	con vaca	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Pulmón	sin vaca	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Pulmón	con vaca	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bazo	sin vaca	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bazo	con vaca	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Óvulo	sin vaca	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Óvulo	con vaca	✓	✓	✓	✓	✓	✓

observaciones  
- 344 desafío 7 meses (15 días después de 11 y 147) / 100 - 11.0.98  
- 13.98

¡¡ EL ÚLTIMO DE EG95!!  
¡¡ PRELIMINARES!!

Pulmones, hígados. Cortes de pulmón, hígado y bazo con quistes hidatídicos, 9 (nueve) meses post desafío. Moneda Argentina de un peso, como referencia. Planilla de registro de cada ovino del ensayo.

### 5.2.4 Ensayo Argentina Nº 4 - Chubut – Sarmiento – 1997.

Se inició en mayo del 97, en un lote de 10 ovejas de raza Texel, servidas en el otoño. El objetivo fue evaluar la transferencia calostrala de inmunidad. Las madres fueron protegidas con dos dosis de vacuna EG95 y fueron desafiados

sus corderos con 2.000 huevos de *E. granulosus*. La protección resultante fue del 98% hasta los 40 días de vida de los corderos.

### **5.2.5 Ensayo Argentina Nº 5 - Chubut – Sarmiento – 1999.**

Se inicia en la primavera de 1.999 con ovejas de raza Texel previamente vacunadas. El objetivo fue evaluar la interferencia de la inmunidad calostrual. Se estudiaron los calostros, los sueros de sus corderos y los sueros de corderos hijos de madres no vacunadas. Todos los corderos fueron vacunados con una dosis de EG95, a los tres meses. Por un ensayo k-Elisa se evaluaron los sueros para determinar los niveles de actividad anticuerpo y por un ensayo inmunoblot los sueros y el calostro para revelar actividad anti-EG95. La inmunidad calostrual no interfirió con la respuesta de anticuerpos en los corderos vacunados.

En 1997 ya se tenían resultados alentadores, que se confirmaron al finalizar las distintas experiencias, a fines del año 1999. A fines del siglo veinte, luego de concluir con éxito los ensayos de Australia, Nueva Zelandia y Argentina, se contaba con una excelente vacuna experimental.

## **5.3 ENSAYOS CON LA VACUNA EXPERIMENTAL EN EL NUEVO SIGLO**

### **5.3.1 Ensayo Argentina Nº 6 - Neuquén Junín de los Andes – 2001.**

Se inició en mayo de 2001, con 40 caprinos, raza Angora de 6 meses de edad, divididos en cuatro grupos, en un establecimiento rural cercano a Junín de los Andes, en el marco del convenio de cooperación científica entre el Ministerio de Desarrollo Social de la Provincia de Neuquén y el Ministerio de Salud de la Provincia del Chubut. El objetivo fue evaluar en caprinos, la vacuna recombinante EG95, bajo condiciones controladas. Los grupos a, b, y c fueron protegidos con una y dos dosis de vacuna Eg95 producida en 2001, 1999 y 1997 respectivamente y conservadas en forma liofilizada a 4 Cº. - Fueron desafiados por vía oral con aproximadamente 2.000 huevos de *E. granulosus*, obtenidos de perros naturalmente infectados, de la zona sur de Neuquén.

Se comparó la respuesta de anticuerpos anti *E. granulosus* obtenida en caprinos vacunados con EG95, en sueros caprinos que recibieron dos dosis de vacuna EG95, comparados con sueros ovinos de mismas características y

tiempos, mediante IgGk-ELISA y Western Blot. Los resultados obtenidos demuestran la presencia de anticuerpos protectivos contra *E. granulosus* en caprinos vacunados, comparable a lo demostrado en ovinos.



Primer caprino vacunado con EG95.  
Búsqueda de *Echinococcus granulosus* para el desafío.

A la necropsia no se encontraron quiste hidatídico en los caprinos vacunados con dos dosis y se encontraron quiste hidatídico (12 en pulmón y 1 en hígado) en el 15% de los caprinos con una dosis. Se encontraron quistes hidatídicos (159 en pulmón y 65 en hígado) en el 90% de los no vacunados. Los niveles de protección fueron similares a los detectados en ovinos y no se encontraron diferencias significativas en el nivel de protección entre la vacuna producida en 1997, 1999 y 2001.

### 5.3.2 Ensayo Chile. Región del Bío-Bío – Chillan.

En año 2003 se evalúa un ensayo realizado en la Facultad de Veterinaria de Chillán, ubicado en la VIII región de Chile, realizado en ovinos de raza Suffolk que a la edad de corderos recibieron dos dosis de vacuna EG95 con el adyuvante Quil A, producida en el Ag Reserch de Nueva Zelandia, realizándose el desafío con proglótididos de *E granulosus* obtenidos de perros de la región del Alto Bío Bío.



Ovinos Suffolk del ensayo,  
Profesor Luis Rubilar, director de la tesis de la Veterinaria Iris Vivallo Cuevas

A la necropsia, realizada 13 meses después de la segunda dosis, se detectan 291 quistes en los 10 ovinos testigos y 3 quistes en los doce ovinos vacunados. (13)

*Heath, Jensen y Lightowlers, en el año 2003, realizan una revisión sobre la formulación, aplicación de la vacuna, el progreso en el control de la Hidatidosis, realizando recomendaciones para el uso en los programas de control. Describen la vacuna EG95, que protege a las ovejas, las cabras y bovinos contra la hidatidosis. Describe el trabajo realizado en la formulación, la seguridad, la eficacia de la vacuna, su esquema de aplicación, número de dosis, los desafíos y las necropsias. Describe las dificultades en áreas continentales de los programas que utilizan la desparasitación de los perros. Plantean la utilidad de realizar dos visitas al año a cada establecimiento, realizando la desparasitación de los perros y la vacunación del ganado. Advierten que la vacuna no tiene efecto sobre los quistes establecidos y es esperable que la infección aumenta con la edad. Concluyen que una estrategia eficaz es comenzar un programa de control mediante la vacunación de todos los animales y que debe ir acompañado de la educación sobre la hidatidosis y el tratamiento antihelmíntico de los perros al menos dos veces en el año. (14)*

## CAPITULO 6

### LA VACUNA EN HUMANOS CONTRA LA ENFERMEDAD HIDATIDICA

Al finalizar el siglo veinte, Marshall Lightowlers en un documento de discusión sobre “*La vacunación de los seres humanos contra la hidatidosis*”, plantea para las regiones donde no sea posible aplicar la vacuna en los animales o no se puedan ejecutar medidas de control, la necesidad de disponer de una vacuna que se aplique directamente en el hombre.

En su opinión, la vacuna de uso animal tendría un excelente potencial para desarrollar la primera vacuna humana eficaz contra una enfermedad parasitaria.

En el año 2000 *Lightowlers, Flisser, Gauci y col.*, realizan una revisión sobre los progresos de la vacuna contra hidatidosis en los ovinos y la cisticercosis en los bovinos. Tal éxito en los animales fomenta la investigación de la utilización potencial de las vacunas en seres humanos para prevenir la enfermedad hidatídica derivada de la infección por *E. granulosus*. (15)

En sintonía con dicha intención, el Ministerio de Salud de la Provincia del Chubut elabora en el año 2000, y a través del Departamento de Zoonosis conducido por el Méd. Vet. Jorge Iriarte, un proyecto tendiente a solicitar cooperación técnica y financiera para desarrollar una vacuna de uso humano que evitara la enfermedad en la Patagonia.

El proyecto partía de la base que las dificultades existentes para controlar la enfermedad mediante los métodos habituales tales como la educación sanitaria, la desparasitación de canes, el control de faena, aconsejaban avanzar en una investigación para encontrar una vacuna que dotara de inmunidad a la población humana susceptible de contraer la enfermedad, fundamentalmente los niños de corta edad.

La propuesta, que llegó a ser analizada en el propio Ministerio de Salud de la Nación, nunca logró el financiamiento requerido.

## CAPITULO 7

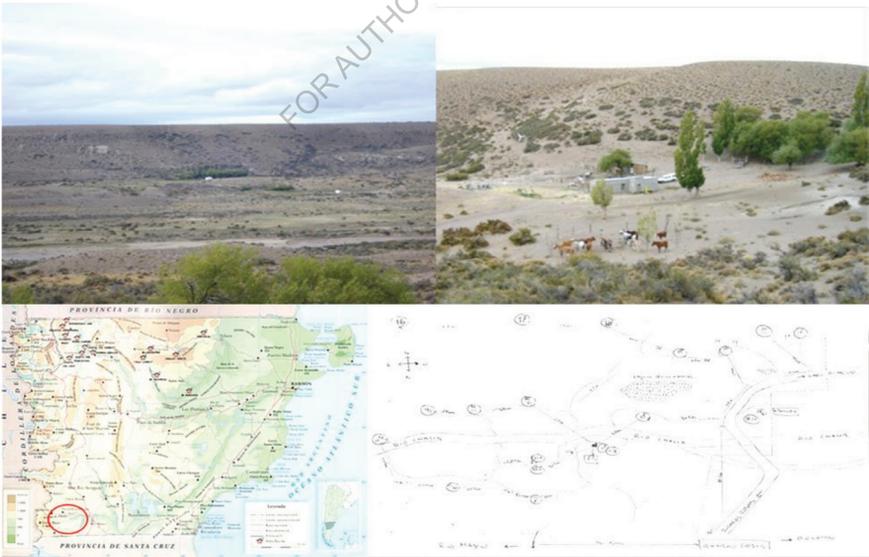
### LA VACUNA EXPERIMENTAL EN LOS PROGRAMAS DE CONTROL

Con la vacuna experimental EG95 provista en forma liofilizada por el investigador Marshall Lightowlers de la Universidad de Melbourne de Australia, se realizaron ensayos en las provincias de Chubut y Río Negro en Argentina.

#### 7.1 El Chalia. (2007–2013). Vacunación de Ovinos y Caprinos.

En la colonia aborígen "El Chalia", ubicada al suroeste de la Provincia del Chubut, se realizó un ensayo a campo, con el objetivo de evaluar la vacuna como herramienta de control, entre los años 2007 y 2013, realizándose la evaluación de sus resultados en 2015.

A la colonia aborígen, entre los años 1984 y el año 2015, la habitaron un promedio de 20 familias de origen mayoritariamente tehuelche, que en conjunto pastorearon un promedio de 1.500 caprinos y 10.000 ovinos en 30.000 hectáreas. Mantuvieron un promedio de 100 perros, mayoritariamente de razas ovejeras.



Vista de dos puestos de la Colonia "El Chalia", su ubicación en la provincia del Chubut de Argentina y plano realizado por del agente sanitario.

En 1984 el programa de control de Hidatidosis, que depende del Ministerio de Salud, inicia en el sur de la provincia del Chubut, sus actividades de control, basadas en la desparasitación periódica de los perros y la educación sanitaria de la población.

En la colonia "El Chalia", en el diagnóstico inicial, mediante la prueba de la arecolina, se detecta que el 55% de los perros tenía el parásito que produce hidatidosis y encuentran perros parasitados en el 73% de las viviendas.

El programa de control de la Hidatidosis de la provincia del Chubut, realizó tareas de desparasitación canina y educación sanitaria, en forma ininterrumpida desde el año 1984 al año 2007.

Al inicio del programa de vacunación en diciembre de 2007, el 25% de los perros tenía *E. granulosus* y había perros parasitados en el 72% de la vivienda, medidos por la prueba de la arecolina.



Marshall Lightowlers y los chivitos de la colonia aborigen "El Chalia".

Año	Herramientas de control aplicada	Prueba Arecolina	% Perros con Eg	% Viviendas con perros con Eg
1984 / 2006	Desparasitación. Educación	1984	55	73
2007 / 2013	Desparasitación. Educación. <b>Vacunación de ovinos y carpinos</b>	2007	25	72
2014 / 2015	Desparasitación.	2015	2	11

Tabla 2. Medidas de control en la colonia aborigen "El Chalia", período 1984 / 2015.

En el verano, en coincidencia con los trabajos de esquila y los baños sanitarios obligatorios, se realizó la aplicación de la vacuna, a cargo del Ministerio de Salud, contando con la colaboración de técnicos de Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (Senasa).



Veterinaria Paola Amiotti de SENASA vacunado, Agente sanitario Manuel Soto y Marshall Lightowlers tomando muestras de sangre.

En las siete temporadas de vacunación se tuvieron dificultades para vacunar los ovinos y los caprinos, de todos los establecimientos.

También para vacunar todos los ovinos y caprinos, de cada establecimiento: también para aplicar las dos dosis a corderos y chivos.

En la última evaluación de la situación hidatídica de la colonia "El Chalia", realizada dos años después de finalizado el programa de vacunación, en abril de 2015, por la prueba de la arecolina se encontraron dos perros (2%) con *E. granulosus*, que pertenecía a dos (11%) viviendas.



Uno de los parques de desparsitación para realizar la prueba de la arecolina en la colonia aborígen "El Chalia". (2015)

*Taenia hydatigena* encontrada en uno de los perros. Técnico Carlos Terán.

La vacuna fue eficaz para evitar que en los ovinos y caprinos se desarrollen quistes hidatídicos y que luego de la faena domiciliaria los perros desarrollen *E. granulosus*, al ingerir sus vísceras.



Agente sanitario Manuel Soto, Marshall Lightowlers, Veterinaria Mafalda Mossello y agente sanitario Seferino Millatrú, preparados para salir a vacunar.  
El investigador Marshall Lightowlers con integrantes de la colonia "El Chalia".

## 7.2 Río Negro. (2009 – 2015), Vacunación de Ovinos.

En el año 2009 la provincia de Río Negro inicia un ensayo de control con vacuna producida en la Universidad de Melbourne, de Australia, con el objetivo de evaluar el impacto de la introducción de la vacuna EG95 en la interrupción del ciclo de transmisión y analizar la factibilidad técnico operativa de su aplicación en condiciones de campo. El programa se aplica en el sur de la Provincia de Río Negro en un área con cuatro comunidades aborígenes, estableciendo un área vecina y de similares características como área control, donde no se aplicó la vacuna.

El programa de control con la vacuna incluye solo al ganado ovino, quienes recibieron dos dosis como cordero y una sola dosis de refuerzo a 1-1,5 años de edad. Se logra una reducción estadísticamente significativa del 62% en la prevalencia de la infección, en el número de granjas infectadas, en el número de quistes / animal infectado, en el tamaño de los quistes de los animales vacunados en comparación con los controles no vacunados de la misma edad. Se plantea la dificultades encontradas para aplicar la vacuna y se concluye la vacuna fue capaz de prevenir la infección. (16) (17)

## **CAPITULO 8**

### **LA PRODUCCION DE LA VACUNA EG95 A ESCALA INDUSTRIAL**

En 1999 se inicia la búsqueda de un laboratorio que quisiera producir la vacuna en forma industrial, visitando laboratorios productores de productos veterinarios y médicos, de Argentina, Uruguay y Chile.

También se visitaron los Ministerios de Salud y de Ganadería de Argentina.

La mayoría de los directores técnicos se interesaron en la vacuna experimental EG95, la primera vacuna contra un parásito que afecta a los animales y al hombre, pero solo Biogénesis y Rosenbuch de Argentina, manifiestan interés en producir la vacuna.

#### **8.1 LOS LABORATORIO PRODUCTORES DE VACUNAS EN ARGENTINA**

En 2001, el laboratorio de productos veterinarios Biogénesis de Argentina firma un acuerdo de confidencialidad con el Laboratorio de Parasitología Molecular de la Universidad de Melbourne en Australia y el Centro de Investigación Animal de Nueva Zelanda, por los derechos de la vacuna. Años después desisten del proyecto, por considerarlo “no rentable”.

En 2008 el laboratorio Tecnovax SA de Argentina se interesa en la vacuna y firma un acuerdo comercial con la Ag Research de Nueva Zelanda y la Universidad de Melbourne de Australia, iniciando posteriormente los trámites ante el SENASA Argentina, para producir y comercializar la vacuna en toda América y Europa.

En 2009 el Centro de Virología Animal del ICT-Milstein, perteneciente al Consejo de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, CONICET de Argentina y bajo la dirección de los investigadores Jose La Torre y Verónica Poggio, inicia la transferencia de la tecnología desde la Universidad de Melbourne de Australia y del Ag Research de Nueva Zelanda.

Logran desarrollar la vacuna recombinante EG95 en Argentina, asegurando su efectividad y su bioequivalencia con la vacuna experimental EG95, logrando una vacuna adaptada a las necesidades de la región sudamericana. Esta tarea fue realizada con el apoyo de la Agencia Nacional de Promoción Científica.

## 8.2 LA PRODUCCION DE LA VACUNA EG95 A ESCALA INDUSTRIAL

En enero de 2011 el Registro Nacional de Productos Veterinarios dependiente del Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA), aprueba el registro de la vacuna Providean Hidatil EG95® del laboratorio argentino Tecnovax.

Providean Hidatil EG95®, es la primera vacuna recombinante de uso veterinario contra la enfermedad hidatídica, con producción a escala industrial.

Tecnovax SA es una compañía biofarmaceutica que desarrolla, produce y comercializa vacunas y productos biológicos para sanidad animal, fundada en el 2003.



Vista parcial de la plata de elaboración de vacunas de Tecnovax SA de Argentina

Providean Hidatil EG95®, es una vacuna recombinante, proteica, altamente estable, segura y amigable con el medioambiente. Contiene 50 ug de proteína recombinante por dosis, emulsionada con 0,125 mg/dosis de saponina y con adyuvante oleoso Montanide ISA70. Es producida en células procariotas que expresan en su espacio intracelular la proteína EG95.

El gen que codifica la proteína EG95 fue clonado a partir del material genético presente en huevos de *E. granulosus* y expresado en bacterias *Escherichia coli*, las cuales fueron posteriormente inactivadas.

La bacteria *Escherichia coli* transformada con un plásmido vector de expresion que porta los genes de la proteína glutatión S-transferasa del *Schistosoma japonicum* (GST) y EG95 bajo control del promotor inducible por isopropil tio-b-D-galactósido (IPTG,) produce grandes cantidades de la proteína de fusión

EG95 de aproximadamente 40 kDa (el tamaño de EG95 sin GST es 16 kDa) en el citoplasma bacteriano como cuerpos de inclusión.

La proteína recombinante EG95, es posteriormente solubilizada y purificada dando lugar al antígeno recombinante el cual se caracteriza por métodos bioquímicos, inmunológicos y moleculares para garantizar la calidad del producto obtenido.

La vacuna recombinante formulada con el antígeno purificado no es patogénica, no contiene microorganismos que pongan en peligro la seguridad del animal vacunado. No usa pesticidas, ni químicos. Es inocua y segura. Puede aplicarse a hembras preñadas.

Puede aplicarse en animales con Hidatidosis, porque se puede distinguir mediante análisis serológicos animales vacunados de infectados. La vacuna protege a los hospederos intermediarios por al menos un año, previene que los parásitos lleguen a los perros y éstos diseminen los huevos, reduce la biomasa parasitaria en el medioambiente, interrumpe el ciclo de la enfermedad y evita que las personas contraigan la enfermedad.

En septiembre 2011 el laboratorio de productos biológicos Tecnovax SA, junto a los Ministros de Ciencia, de Industria, de Agricultura y Ganadería, de la República Argentina, anuncian la puesta en el mercado de la vacuna recombinante denominada Providean Hidatil EG95®, **la primera vacuna efectiva contra un parásito, disponible para su utilización por los propietarios de ganado y los programas de control.**



El Vet Oscar Jensen, el Licenciado Diego La Torre, director de Tecnovax SA, el Ministro de Ciencia y Tecnología, Dr. Lino Barañao, el Ministro de Industria Lic Debora Giorgi, el Ministro de Agricultura Ganadería y Pesca, en el anuncio de la producción industrial de la Vacuna Providean Hidatil EG95

En el mes de mayo de 2019 el laboratorio Tecnovax obtiene la licencia emitida por SENASA del producto denominado Providean Hidatec EG95.

Providean Hidatec EG95, es una vacuna proteica contra *Echinococcus granulosus*, conteniendo 50 ug de la proteína recombinante EG95 por ml. Está compuesta por un frasco de vidrio con la fracción liofilizada y un frasco conteniendo el diluyente estéril. Se aplica vía subcutánea a la dosis de 1 ml en ovinos y caprinos y 2 ml en bovinos. Se conserva entre 2 y 8 °C.

La presentación liofilizada incrementa la estabilidad del producto. Se eliminó de su formulación el adyuvante oleoso, dando como resultado un producto de mayor seguridad con menor riesgo de producir reacciones locales en el sitio de inoculación.



Las pruebas de seguridad de la vacuna liofilizada Providean Hidatec EG95, se realizaron en el establecimiento Santa Teresa de Rawson, Buenos Aires.

## CAPITULO 9

### LOS ENSAYOS CON LA VACUNA EG95 PRODUCIDA EN ARGENTINA

#### 9.1 Vacuna recombinante EG95. CEVAN- ICT MILSTEIN-CONICET

Con la vacuna recombinante EG95 producida en el Centro de Virología Animal. CEVAN- ICT MILSTEIN-CONICET, de la ciudad de Buenos Aires, se realizó el ensayo de larga duración en ovinos, denominado Argentina N°1, entre los años 2009 y 2015.

En mayo de 2009, en la estancia “La Isla”, en Península Valdez (Chubut), se inicia un ensayo con el objetivo de monitorear la inmunidad conferida por la vacuna EG95 producida en Argentina y la vacuna experimental EG95 producida en Australia. Fue realizado en una región típica de la meseta patagónica sur, con escasas precipitaciones, inviernos fríos y veranos calurosos. Los animales cumplieron el ciclo reproductivo y productivo de la majada del establecimiento.

Participaron cincuenta ovinos, divididos en cuatro grupos, que recibieron 50µg de EG95 por dosis, con adyuvante acuoso Hidróxido de Aluminio, con adyuvante oleoso Montanide, ambas producidas en el CEVAN – CONICET de Argentina y con adyuvante saponina Quil A, producidas en la Universidad de Melbourne de Australia. Un grupo recibió un placebo. Los animales recibieron cuatro dosis de vacuna (V1, V2, V3 y V4) a los 01, 32, 455 y 1405 días.



Animales del ensayo en el Establecimiento “La Isla”, en Península Valdés, Chubut, Argentina. El Veterinario Jorge Iriarte aplicando la primera dosis de vacuna producida en Argentina.

El ensayo duró 2.122 días, 69 meses o casi 6 años y para su evaluación fue dividido en dos etapas:

- a.- Seguimiento serológico (2009-2013)
- b.- Desafío y necropsia (2013-2015).

Al día 1405 del ensayo, a la edad de 55 meses de los ovinos, fueron evaluados los títulos de IgG anti-Eg95 inducidos en ovinos inmunizados con 2 y 3 dosis de distintas formulaciones del antígeno EG95. (Técnica ELISA). Sus resultados permitieron determinar que la inmunidad conferida por la vacuna EG95 producida en Argentina, con adyuvante oleoso Montanide ISA70, denominada Oleosa CEVAN, medidas en muestras de sangre a los 32, 57 y 455 días luego de aplicada dos dosis (V1 y V2) y a los 730 y 1405 días luego de aplicada un refuerzo anual (V3) fue equivalente a la vacuna experimental de Australia. La vacuna EG95 con adyuvante oleoso, fue superior a la formulación con adyuvante acuoso Hidróxido de Aluminio, denominada Acuosa CEVAN. Su horizonte de protección luego de aplicada la tercera dosis (V3) es superior a los dos años.

La segunda parte del ensayo se inicia al día 1405, con la aplicación de una cuarta dosis (V4) a 16 ovinos. El desafío fue realizado por vía oral a 40 ovinos, con aproximadamente 2.000 huevos de *E. granulosus*, obtenidos de perros naturalmente infestados, luego de 38 días de aplicada la cuarta dosis (V4) y luego de 989 días de aplicada la tercera dosis en 15 ovinos (V3). La necropsia para evaluar el número de quistes hidatídicos viables y no viables, fue realizada a los 32 ovinos que finalizaron el ensayo, en marzo del 2015.

En los tratamientos con tres dosis (V3) y el desafío a los 33 meses (988 días), dando el máximo de chances al parásito, la formulación con adyuvante oleoso dio una protección del 85%, reduciendo el número de quistes viables, en comparación al control negativo.

En los grupos de ovinos con cuatro dosis (V4) y el desafío al mes (38 días), dando el máximo de chances a la vacuna, se logró una alta protección con las tres formulaciones, en comparación al control negativo.

Se logró una protección del 94% con la vacuna de Australia, del 95% con la oleosa de Cevan, y 88% con la vacuna acuosa de Cevan.



Grupo evaluador integrado por Laura Gertiser, Verónica Poggio y David Heath buscando quistes hidatídicos en los animales vacunados y testigos.  
Ovinos J 0706 Vacunado con cuatro dosis. Un quiste viable en pulmón.



Grupo evaluador integrado por Jorge Iriarte, Mafalda Mosello y Gabriel Avila, buscando quistes hidatídicos en los animales del ensayo.  
Ovinos J 0739 No vacunado. 15 quistes en hígado y 40 en pulmón. Caravana amarilla de 4 cm.

### Conclusiones:

Todas las formulaciones lograron reducir la biomasa de quistes disponibles con capacidad de infestar a los perros. La inmunidad a largo plazo luego de tres dosis (V1 y V2 como cordero) y un refuerzo (V3), con el desafío 33 meses después, con aproximadamente 2.000 huevos de *E. granulosus*, no protege plenamente. La vacuna producida en Argentina con adyuvante oleoso logró mejor protección que la vacuna con adyuvante acuoso. La protección inducida

por la vacuna oleosa producida en Argentina y la vacuna experimental producida en Australia, fueron equivalentes. (18) (19)

## **9.2 Vacuna recombinante EG95 de producción industrial**

Con vacuna recombinante EG95 de producción industrial, realizaron tres ensayos en ovinos, uno en bovinos y uno en llamas.

Los animales fueron vacunados con Hidatil EG95 (50 µg Eg95, 0,125mg saponina, Montanide ISA 70 Seppic/dosis/mL) producida en Argentina, con vacuna recombinante experimental EG95 de Australia (50 µg Eg95, 1 mg QuilA/dosis/mL) y con un placebo (adyuvante oleoso).

### **9.2.1 Ensayo Argentina Nº 2. Jujuy, Abra Pampa (2011 – 2013). En Llamas**

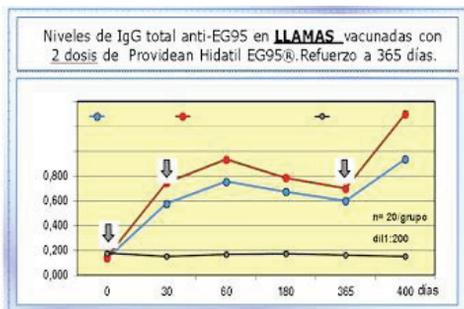
Se inició en septiembre de 2011, en un lote de treinta llamas (*Lama glama*), en las instalaciones del INTA Abra Pampa, departamento Cochinocha, Provincia de Jujuy. Los departamentos Cochinocha y Yavi, de la Puna Argentina, concentran la mayor cantidad de llamas y ovinos de la Puna, todos pertenecientes a pequeños productores y la Hidatidosis es la principal zoonosis. Es el primer ensayo realizado en el mundo con la vacuna EG95 ya sea de origen industrial o experimental en camélidos sudamericanos domésticos. Tres grupos de Llamas menores de 8 meses, fueron vacunadas a días 0, 30 y 439 días con 3 dosis de la vacuna EG95 recombinante Hidatil EG95 (50ug Eg95, 0,125 mg saponina, Montanide ISA 70 Seppic/dosis/mL) producida en Argentina (n=10), con vacuna recombinante experimental EG95 producida en Australia (50ug Eg95, 1 mg QuilA/dosis/mL) (n=10). El grupo control (n=10) recibió solo placebo (adyuvante oleoso). La vacunación se realizó en la cara interna del muslo por vía subcutánea. En la primera dosis se utilizó la zona derecha y en la segunda dosis la izquierda, con jeringas individuales descartables tipo insulina.

Los cambios en la temperatura corporal, el comportamiento y reacciones en el sitio de inyección fueron observados y registrados, por los veterinarios del INTA. No se registró aumento de temperatura, ni alteraciones del comportamiento ni reacciones comparando el grupo control de animales con el grupo vacunado de la misma edad.



Profesionales y técnicos de la Estación Experimental Agropecuaria INTA, Abra Pampa, Provincia de Jujuy, que llevaron adelante el ensayo.  
 La Veterinaria Sandra Romero del INTA Abra Pampa, responsable local del ensayo, vacunando la primera Llama.

Se tomaron muestras de sangre a los 0, 30, 60, 180, 439 y 764 días post primo vacunación. El estudio consideró la inmunogenicidad inducida por la vacuna Hidatil EG95 y su comparación con la vacuna experimental australiana. Las diferencias entre los niveles de anticuerpos séricos inducidos por la vacuna industrial EG95 presentan diferencias no significativas ( $>0,05$ ) comparados con la formulación experimental. Luego del refuerzo, los títulos séricos aumentan y son de similar magnitud (439 dpv) a los observados al día 30 (con una dosis) en los animales vacunados con ambas formulaciones y a 764 dpv son aún mayores que los observados al día 30 con 1 dosis y similares a los observados a los 180 días respectivamente.



Profesionales y técnicos de la Estación Experimental Agropecuaria INTA, Abra Pampa, Provincia de Jujuy, junto a la primera Llama vacunada.  
 Niveles de IgG total anti EG95 en Llamas vacunadas y testigos.

Se observa que los animales vacunados con la formulación EG95 argentina indujeron niveles y títulos de anticuerpos significativos y mayores a los obtenidos en el grupo control y similares a los de la vacuna australiana. (18)

### **9.2.2 Ensayo Argentina Nº 3. Buenos Aires, Brandsen. (2011-2012). En Ovinos**

Se inició en noviembre del 2011, en dos lotes de 14 y 29 corderas y ovejas de raza Merino, en Estación Gomez y Coronel Brandsen, en Provincia de Buenos Aires. Finalizo en noviembre de 2012. Los animales fueron separados en tres grupos: Control (n=15), vacunados con Vacuna Hidatil EG95 (50ug Eg95, 0,125mg saponina, Montanide ISA 70 Seppic/dosis/mL) producida en Argentina (n=20) y vacunados con vacuna recombinante experimental EG95 australiana (50ug Eg95, 1 mg QuilA/dosis/mL) (n=15). Los animales fueron inmunizados con 2 dosis de cada vacuna EG95 por vía subcutánea en la región inguinal y se tomaron muestras de sangre a los 0, 30, 60, 180 y 360 días post primo vacunación. El monitoreo de producción de anticuerpos IgG anti-EG95 en los animales vacunados y controles fue realizado mediante estudios serológicos seriados por técnica de ELISA. Luego de 2 dosis, los grupos vacunados ya sea con Providean Hidatil EG95 o vacuna australiana, mostraron títulos séricos que persistieron por 12 meses, mostrando un pico a los 60 dpv. No se observaron diferencia significativa entre los niveles de anticuerpos inducidos por las distintas formulaciones, ni en los títulos de anticuerpos detectados. Se asocia con un alto grado de protección que el grupo de ovinos vacunados, presentan una absorbancia de anticuerpos cercana o mayor a 0.8 (dil 1:200).

### **9.2.3 Ensayo Argentina 4. Buenos Aires, C. de Areco, (2013 – 2014). En Bovinos.**

Se inició en abril de 2013, en un lote de 65 bovinos de raza Hereford, en la localidad de Rawson, Carmen de Areco, Ruta 51, km 146, Provincia de Buenos Aires, con el objetivo de determinar la dosis efectiva y segura de la vacuna EG95, en bovinos.

Se separaron del rodeo, sesenta y cinco (n=65) bovinos (*Bos taurus*) menores de 6 meses de raza Hereford, con aproximadamente tres meses de edad y se identificaron con caravana. Los animales siguieron el plan de manejo y sanitario del establecimiento donde se realizó el ensayo. Se formaron 7 grupos de 5 animales, tomados al azar, los cuales fueron inmunizados a 0 y

30 días, con distintas formulaciones: con 100ug, 150ug, 200ug, y 300ug de EG95, con 1,4 y 2,1 ml de Montanide ISA70 y con 0.250mg y 0.375mg de saponina. La vacuna se administró por vía subcutánea en el tercio medio superior de la tabla del cuello. La primera dosis de la derecha y la segunda en la izquierda, con jeringas individuales descartables. Cambios en el comportamiento, temperatura corporal y reacciones en el sitio de inoculación, fueron observados y recopilados, a las 2, 6, 24, 48, 72 hs y a día 4, 5, 6 y 7 días de colocada la primera y segunda dosis de la vacuna. Se tomaron muestras séricas en los días 0, 30, 60 y 180 días y se determinó el nivel de anticuerpos séricos anti EG95 en cada grupo de animales: vacunados y testigos a los diferentes tiempos por técnica de ELISA.

Conclusión: Por los estudios de seguridad y evaluación dosis–respuesta, la formulación con 100ug de EG95 y adyuvante oleoso con 0.250mg saponina y 1,4 ml de Montanide ISA70, en un volumen de 2 ml, resultó ser la más segura y eficaz, para la aplicación en bovinos.

Ensayo	Provincia	Año	Especie	Número animales	Número dosis	Vía aplicación
2	Buenos Aires	2011	Ovinos	50	1	SC
3	Jujuy	2011	Llamas	30	3	SC
4	Buenos Aires	2013	Bovinos	65	2	SC
5	Chubut	2013	Ovinos	30	2	SC
6	Chubut	2013	Ovinos	30	2	SC

Tabla 3. Ensayos con vacuna de producción industrial en ovinos, bovinos y llamas.

#### 9.2.4 Ensayo Argentina Nº 5. Chubut, Sarmiento (2012–2013) Edad a la primera dosis

Los rumiantes se caracterizan por su capacidad para alimentarse de pasto. El cordero nace con su aparato digestivo adaptado a una dieta láctea, propia de un no-rumiante. Paulatinamente van transformando su alimentación, al comenzar a ingerir pasto alrededor de las tres semanas de vida, para ser rumiante adulto a las ocho semanas. Al momento de ingerir pasto, comienza su riesgo de ingerir huevos de *E granulosus*, debiendo estar protegido por los anticuerpos calostrales o anticuerpos inducidos por la vacuna.



Con el propósito de testear la seguridad y eficacia de la vacuna administrada en ovinos a partir de las cuatro semanas de vida, se formaron 3 grupos de 10 corderos de raza Merino, tomados al azar del corral, identificados con doble caravana, con aproximadamente 4 semanas de edad, pertenecientes al Centro de Investigación en Zoonosis en Sarmiento, Chubut, Argentina.



Grupo de corderos de raza Merino, las tres vacunas, en los corrales del Centro de Investigación en Zoonosis.

Cordero con los cuatro dientes de leche y la carava identificadora. Un mes de vida.

A cada grupo se les administró la vacuna Providean Hidatil EG95®, la vacuna recombinante australiana EG95-GST y un placebo sin antígeno proteico EG95 respectivamente. Se midió la inmunidad conferida en muestras

de sangre tomadas a los 0, 30 y 60 días post vacunación, mediante un ELISA para detección de anticuerpos séricos anti-EG95.



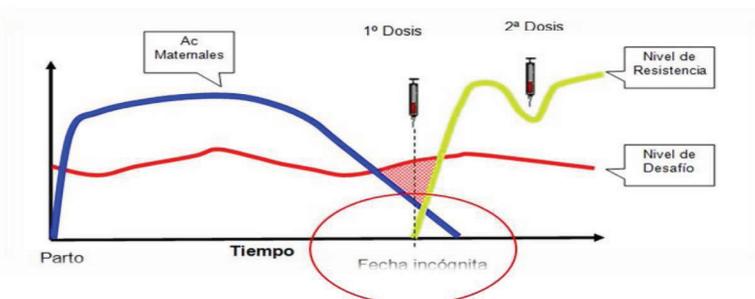
Vacunado un cordero en forma subcutánea.  
Bioquímica Laura Gertiser tomando la muestra de sangre.

Los niveles de anticuerpos detectados fueron equivalentes para las dos formulaciones y similares a los obtenidos en los ensayos con aplicación de las vacunas a partir de los tres meses.

No se observaron cambios en la temperatura corporal, el comportamiento y reacciones en el sitio de inyección, en los días posteriores a las dos vacunaciones.

### 9.2.5 Ensayo Argentina Nº 6. Chubut (2012 – 2013) Inmunidad calostrual en Ovinos

Con el objetivo de detectar la presencia, en función de la edad, de los anticuerpos (Ac) anti-EG95 transferidos por el calostro, en corderos nacidos de madres vacunadas con Providean Hidatil EG95® y determinar el momento ideal para la aplicación de la primera dosis de vacuna.



Curva de Ac Maternales, de Ac Vacunales y momento de aplicar la primera vacuna.

Ovejas Merino destinadas a vientre del Centro de Investigación en Zoonosis en Sarmiento, fueron divididas en dos grupos: M1: una única dosis de vacuna 45 días antes de la fecha de parición; y M2: primera dosis 30 días antes de la fecha de servicio, y la segunda dosis 45 días antes de la fecha de parición.

Después del parto, y durante 28 días, se extrajo suero y calostro/leche en cada grupo. Se definieron dos poblaciones de corderos recién nacidos: C1 y C2 según fueran hijos de M1 o M2. Inmediatamente después del nacimiento, y durante 90 días, se extrajeron muestras de suero.



Bioquímica Laura Gertiser tomando la muestra de sangre al corderos y calostro ovinos.

Se determinaron los títulos de anticuerpos anti-EG95 para cada muestra de cada grupo de madres (suero/calostro) y corderos (suero) en diferentes tiempos. Se observó que en todos los animales expuestos a dos dosis de vacunación los títulos séricos de Ac IgG anti EG95 fueron significativamente mayores a los expuestos a una única dosis. En el suero de los corderos el pico máximo de Acs se detectó a las 24 hs posteriores al parto, manteniéndose en niveles protectivos altos hasta los 28 días y con niveles protectivos hasta el día 75.

Los resultados indican que los Acs IgG a nti-EG95 se concentran significativamente en el calostro de las ovejas previo al parto originándose la transferencia efectiva de los anticuerpos al cordero.

Teniendo en cuenta la persistencia en suero de los Ac vacunales adquiridos por los corderos en forma pasiva, sería ideal iniciar la vacunación a partir de la cuarta semana de vida de los corderos hijos de madres vacunadas.

## CAPITULO 10

### MONITOREO DE LA INMUNIDAD ALCANZADA POR LA VACUNA.

La potencia y eficacia de la vacuna se determina a través del desafío de los animales vacunados con huevos de *E. granulosus* y su posterior necropsia para determinar la reducción en el desarrollo y número de quistes hidatídicos viables con respecto a los animales no vacunados.

Este ensayo es el “gold estándar” para evaluar el grado de protección del inmunógeno. Es una prueba que lleva aproximadamente 18 meses, desde la vacunación de los animales, el desafío (infestación) con *E. granulosus* hasta el desarrollo de los quistes, con la desventaja de mantener animales infestados y sacrificarlos al final del ensayo.

#### 10.1 Monitoreo de la producción de anticuerpos anti EG95

Por estudios serológicos podemos medir el nivel de anticuerpos vacunales producidos por la vacuna y también estimar la cobertura lograda por los vacunadores, en la aplicación de la vacuna. El monitoreo de producción de anticuerpos IgG anti-EG95 en los animales vacunados y controles es realizado mediante estudios serológicos seriados por técnica de ELISA.

Procedimientos ELISA.

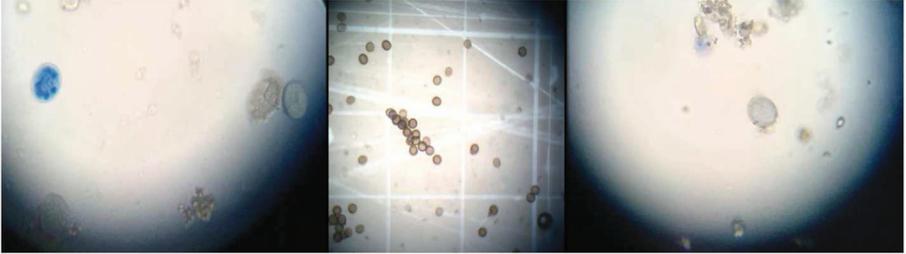
Se sensibiliza una placa de ELISA con antígeno EG95 (similar al utilizado en la formulación de la vacuna). Los sueros se diluyen y se incuban en esta placa para que se produzca la reacción Ag-Ac.

Después de varios lavados se agrega una Ig anti ovino marcada con una enzima peroxidasa. Esta va a acoplarse en las muestras en que se produjo la reacción Ac-Ac. La enzima se enfrenta con un sustrato productor de color, este color se mide con un lector de placas.

La intensidad del color (DO) es directamente proporcional a la concentración de Ac de la muestra. Se grafican los valores de DO para cada uno de los muestreos y así visualizar el nivel de los mismos a media que transcurre el tiempo.

## 10.2 Test de la oncósfera.

La protección inducida por la vacuna esta medida por anticuerpos específicos anti-EG95 a través de su unión al complemento y éstos tienen la capacidad de lisar oncósferas activadas “in vitro”.



Observación del cultivos de los sueros y las oncosferas al microscopio óptico en cámara de Neubauer. Oncósferas muertas (coloreadas), huevos de Taenias y oncósferas vivas (sin colorear).

El diseño, desarrollo y estandarización del “Test de la Oncósfera” permitirá evaluar el grado de protección inducido por los Ac específicos, evitando la infestación con huevos de *E. granulosus* y la necropsia de animales involucrados en los ensayos.

## **CAPITULO 11**

### **ESQUEMA Y DURACION DEL PROGRAMA DE VACUNACION**

Para determinar el esquema y las fechas de vacunación, a utilizar en cada establecimiento o región, debemos tener en cuenta el riesgo de contraer hidatidosis, el ganado a vacunar, el tipo de manejo del ganado, las condiciones climáticas y los calendarios sanitarios y de manejo.

#### **11.1 El esquema “ideal”.**

Al inicio del programa, vacunar a todos los animales susceptibles dos veces, con aproximadamente un mes de diferencia, incluyendo los animales jóvenes en el momento del destete.

En el segundo año y posteriores, vacunar a todos los animales recién nacidos dos veces, aproximadamente con un mes de diferencia. Una sola vacunación de refuerzo a todos los animales vacunados previamente.

Si se ingresan animales al establecimiento, vacunar con dos dosis, con un mes de diferencia.

#### **11.2 En rumiantes menores en Patagonia Sur.**

En el inicio del esquema de vacunación aplicar dos dosis a todos los animales. La primera en los trabajos previos a la parición y la segunda en la esquila. Los corderos y chivitos recibirán la primera dosis en la señalada. Durante los trabajos de esquila de los adultos, se aplica la segunda dosis a los corderos y chivitos y se completa el esquema en el resto de los rumiantes menores.

En zonas de alto riesgo aplicar un refuerzo anual a todos los rumiantes en los trabajos previos a la parición; con el objetivo de fortalecer la inmunidad calostrual y proteger a los rumiantes menores que pastan en los potreros cercanos a los cascos y/o puestos, que generalmente son los animales de mayor valor, como los reproductores y animales de consumo.

En zonas de bajo riesgo aplicar un refuerzo anual a las madres en los trabajos previos a la parición. En las chacras, granjas y pequeños establecimientos, donde se practica el encierro nocturno y/o que los rumiantes menores pastan cerca de la vivienda del productor y sus perros, los animales deberían mantener un nivel de anticuerpos protectivos y los corderos y chivitos recibir la primera dosis a las 4 semanas de nacidos.

En los sistemas de veranada-invernada los rumiantes menores deberán iniciar los arros hacia las veranadas, con un nivel alto de anticuerpos; con la segunda dosis y/o el refuerzo anual aplicado.

### 11.3 En rumiantes menores y mayores en zonas endémicas.

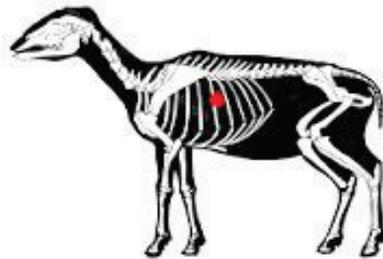
En el inicio del programa de control utilizando la vacuna, a partir del mes de vida aplicar la primera dosis de vacuna a corderos, chivos y terneros. Al menos treinta días después, aplicar la segunda dosis. A los animales adultos aplicar una dosis.

En los años posteriores, a partir del mes de vida aplicar la primera dosis a corderos, chivos y terneros y al menos treinta días después aplicar la segunda dosis.

Aplicar un refuerzo anual a todos los animales. A las madres para asegurar la transferencia de inmunidad calostrada y a los machos castrados, porque desde este grupo sale la mayoría de los animales destinados a la faena familiar.

### 11.4 Lugar ideal de la aplicación.

El lugar ideal de la aplicación de la vacuna es la parrilla costal, en su tercio superior y por detrás de la paleta.



### **11.5 La duración del programa de vacunación.**

Como la vacuna no afecta los quistes hidatídicos establecidos en los animales, el esquema de vacunación se debe mantener los años necesarios para la reposición de todo el ganado del establecimiento.

Esta reposición es diferente según el ganado, el sistema productivo y el manejo. Influyen las ventas y compras de animales, el estado de los pastizales y las condiciones climáticas, que son distintas año a año.

FOR AUTHOR USE ONLY

## **CAPITULO 12**

### **LA VACUNA RECOMBINANTE EG95 DE PRODUCCIÓN INDUSTRIAL EN LOS PROGRAMAS DE CONTROL**

El día 4 de mayo de 2016, en la XI Región Aisén de la República de Chile, se aplicó a una oveja adulta de raza Texel, la vacuna recombinante EG95 de producción industrial y distribución comercial.

Con la aplicación de la primera dosis de la vacuna comercial para prevenir Hidatidosis, finaliza un proceso investigativo, que inició el Hidatidólogo Félix Dévé en Francia en los años 20, lo continuaron muchos técnicos e investigadores, como David Heath y Michael Gemmell en los 70, Marshall Lightowlers en los 80, los chubutenses en los 90, el CEVAN de Argentina en los últimos años y finalizara la industria farmacéutica veterinaria, a través del laboratorio argentino TECNOVAX SA.

La vacuna recombinante EG95, fue la primera vacuna contra un parásito, que aplicada en el ganado protege la salud de la gente, posibilitando que muchos niños dejen de vivir con riesgo de adquirir Hidatidosis.

#### **12.1 Provincia de Coyhaique, XI Región Aisén, República de Chile**

En mayo de 2016, en el predio Miraflores, ubicado en el sector de Cerro Galera Chico, cercano a la localidad de Balmaceda, en la provincia de Coyhaique, de la XI Región Aisén de la República de Chile, se aplicó a una oveja adulta de raza Texel, la vacuna recombinante Providean Hidatil EG95 de producción industrial. De esta forma la división Protección Pecuaria Regional, del Servicio Agrícola y Ganadero (SAG) de la Región de Aysén dio inicio al programa de control de la EQ, utilizando la vacuna de producción industrial como medida de control. Este programa, coordinado por el Veterinario Tomás Chacón, incluyó 30 rebaños con aproximadamente 4.000 ovinos, distribuidos en “Galera Chico” en la localidad de Balmaceda y en “El Maitén”, en la comuna de Cochrane, XI Región Aisén, Chile.



Productores ovinos y autoridades durante el acto realizado en el predio Miraflores. Primer ovinos vacunado con EG95, junto al Vet Julio Cerda, Director Regional del SAG de la región de Aysen, el Investigador Oscar Jensen de Argentina, el Vet Tomás Chacón Saravia responsable del programa del SAG y el Vet Ángel Sartori, Director Nacional del SAG de Chile

## 12.2 Alto Bío Bío, Región del Bío Bío, República del Chile.

En noviembre de 2016, en el Alto Bío Bío, VIII Región de la República del Chile, zona de pequeños productores, la mayoría Pehuenches, con casos de Hidatidosis en chicos, el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), incluyó la vacunación como herramienta de control de la Hidatidosis, donde el Seremí Salud realiza atención en las personas y desparasita los perros y los municipios realizarán control de la población canina.

El programa de vacunación incluye 15.000 ovinos y 1400 productores y es dirigido por el veterinario Guido Merino Rubilar del Servicio Agrícola y Ganadero (SAG). Se aplicaron 39.000 dosis de vacunas entre los meses de septiembre y mayo de 2016, 17, 18, 19 y 20, con coberturas superiores al 90%.

Este programa de control de Hidatidosis mediante vacunación, fue evaluado al cuarto año del programa por parte de la Universidad de Concepción, de Chile, comparándose este 4º año de ejecución del programa con la situación previo al inicio del programa. Resultando en una disminución significativa de la prevalencia de Hidatidosis; se observó un efecto protector de la vacuna de al menos un 85% para prevenir la infecciosidad de los quistes en las ovejas, condicionada por la edad de vacunación, repeticiones anuales y booster de las dosis de la vacuna.



Vista del valle del Alto Bío Bío, Región del Bío Bío, República del Chile.

Uno de los equipos de vacunación del programa de control de Hidatidosis perteneciente al Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), su jefe el veterinario Guido Merino Rubilar, Oscar Jensen de Argentina y el Veterinario Alejandro Pino del Laboratorio Tecnovax.

### 12.3 Isla del Rey, Región de Los Ríos, República de Chile

En julio de 2017, en la Isla del Rey, región de Los Ríos, en Chile, fueron inmunizados contra la Hidatidosis, ovejas de pequeños agricultores.

La Universidad Austral de Chile busca eliminar EQ en Isla del Rey, con un programa de control de hidatidosis, dirigido por el Profesor Rafael Tamayo, que incluye desparasitación de los perros, educación de la población y vacunación de los ovinos. Dicho programa sigue activo.



Equipos de vacunación del programa de control de Hidatidosis perteneciente al Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), vacunando ovinos. El Dr. Rafael Tamayo y la Dra. Carla Rosenfeld, académicos del Instituto de Medicina Preventiva de la UACH; y el Dr. Edgardo Bustamante, encargado Regional de Protección Pecuaria del Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), Los Lagos, de Chile, junto al Vet Oscar Jensen y la Dra Veronica Poggio de Argentina.

## 12.4 Provincia de Capitán Prat, XI Región Aisen, República de Chile

A fines de 2020 se inicia el “Plan de Control de hidatidosis ovina en la provincia de Capitán Prat”, en la región de Aysen, mediante la vacunación de ovinos.

Está inserto en el programa de “Modernización y fortalecimiento del negocio Ovejero”, con el objetivo de aplicar 130.000 dosis a 43.000 lanares en 3 años de programa oficial. Debido a la Pandemia, el programa se retrasa en el inicio de su ejecución.

La casuística de Hidatidosis en la región de Aysen de Chile es alta si se toma en consideración las personas y su relación con la población ovina ahí presente (es la segunda región en Chile con mayor presencia de ovinos).

El programa considera la vacunación en las áreas endémicas con más alta prevalencia en la región de Aysen.

El programa se encuentra en ejecución tomando como referencia los excelentes resultados obtenidos en el primer programa realizado en esta misma región durante el año 2016, así como los resultados obtenidos en Alto Bio Bio, basado en el informe de Mayo 2020.

**¿USTED SABE QUE LA HIDATIDOSIS TAMBIÉN ENFERMA AL GANADO?**

**UNA OVEJA CON HIDATIDOSIS ES UNA OVEJA ENFERMA**

- Una oveja con quiste hidatídico es menos productiva.
- Es una oveja menos fértil y produce menos carne, menos leche y menos lana.

Plan de Control de Hidatidosis Ovina  
Provincia de Capitán Prat  
2020-2022

## CONCLUSIONES

De las medidas existentes para prevenir enfermedades infecciosas, la vacunación es la más útil.

La incorporación de acciones directas de control en los ovinos, bovinos, llamas y caprinos, que prevengan la infección y disminuyan la oferta de quistes hidatídicos para los perros, abre nuevas perspectivas a los programas de control, al posibilitar atacar al ciclo de la enfermedad hidatídica en un nuevo frente, lo que va a permitir lograr un control sostenido de la enfermedad en el tiempo.

La vacuna contra Hidatidosis en los hospederos intermediarios, permitirá a los programas de control de la Hidatidosis **disminuir** el tiempo en controlar la enfermedad en su territorio, al poder atacar el ciclo de la enfermedad en un nuevo frente, esto a su vez permitirá reducir la oferta de quistes hidatídicos disponibles para los hospederos definitivos y por ende disminuir la biomasa parasitaria disponible para los hospederos intermediarios, ayudando así a **reducir el riesgo de enfermar de las personas.**

Los establecimientos agropecuarios contarán con una nueva alternativa, que, sumadas a las hoy disponibles, como el control de su faena, la desparasitación periódica de sus perros, la educación sanitaria de su familia y personal, para **controlar la hidatidosis** de su establecimiento.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lightowlers MW. Infecciones por Echinococcus: Aspectos inmunobiológicos y de vacunación. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 1994; 1-21.
- 2.- Lightowlers MW, Colebrook A.L., Gauci C.G., Gauci S.M., Kyngdon C.T., Monkhouse J.L., Vallejo Rodríguez C., Read A.J., Rolfe R.A., Sato C. Vaccination against cestode parasites: anti-helminth vaccines that work and why. *Veterinary Parasitology* 115 (2003) 83–123
- 3.- Dévé, F. 1927.- Essai de Vaccination Anti chinococcique par de Sable Hydatique Tyndalisse. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 97: 1130-1131
- 4.- Turner EL, Dennis EW y Berberian DA. The production of artificial immunity against hydatid disease in sheep. *The Journal of Parasitology*, 1937, Vol. 23, No. 1 ., pp. 43-61
- 5.- Gemmell MA. Immunological responses of the mammalian host against tape-worm infections IV. Especificidad de especie de embrión hexacanto en la protección de ovejas contra Echinococcus granulosus. *Inmunología*. 1966; 11.: 325-33
- 6.- Gemmell MA , Soulsby EJ. The development of acquired immunity to tapeworms and progress towards active immunization, with special reference to Echinococcus spp. . *Bull World Health Organ* 1968; 39 (1): 45-55.
- 7.- Heath DD, Parmeter SN, Osborn PJ, Lawrence SB. Resistance to Echinococcus granulosus infection in lambs. *J Parasitol*. 1981 Dec;67(6):797-99.
- 8.- Osborn PJ, Heath DD Immunisation of lambs against Echinococcus granulosus using antigens obtained by incubation of oncospheres in vitro. *Res Vet Sci*. 1982 Jul;33 (1):132-3.
- 9.- Heath DD, Lawrence SB. Antigenic polypeptides of Echinococcus granulosus oncospheres and definition of protective molecules. *Parasite Immunol*. 1996 Jul;18(7):347-57.
- 10.- Lightowlers MW, Lawrence SB, Gauci CG, Young J, Ralston MJ, Maas D, Heath DD. Vaccination against hydatidosis using a defined recombinant antigen. *Parasite Immunol*. 1996 Sep;18(9):457-62.
- 11.- Lightowlers MW, Jensen O, Fernández E, Iriarte JA, Woollard DJ, Gauci CG, Jenkins DJ, Heath DD. Vaccination trials in Australia and Argentina confirm the effectiveness of the EG95 hydatid vaccine in sheep. *Internacional Journal for Parasitology*. 1999; 29: 531-534
- 12.- Lightowlers MW, Jensen O, Fernández E, Iriarte JA, Woollard DJ, Gauci CG, Jenkins DJ, Heath DD. Vaccination trials in Australia and Argentina confirm the effectiveness of the EG95 hydatid vaccine in sheep. *Internacional Journal for Parasitology*. 1999; 29: 531-534
- 13.- Vivallo Cuevas, Iris Olivia. *Tesis doctoral: Evaluación de la vacuna Eg95 contra hidatidosis en ovinos*. Facultad de Veterinaria, Universidad de Concepción, Chile, 2004.-

14.- Heath DD, Jensen O, Lightowlers MV. Progress in control of hydatidosis using – a review of formulation and delivery of the vaccine and recommendations for practical use in control programmes. *Acta Tropica*. 2003; 85 133-143

15.- Lightowlers MW, Flisser A, Gauci CG, Heath DD, Jensen O, Rolfe R. Vaccination Against Cisticercosis and Hydatid Disease. *Parasitology Today*. 2000; 179: 191-196

16.- Larrieu E, Herrero E, Mujica G, Labanchi JL, Araya D, Grizmodo C, Calabro A, Talmon G, Ruesta G, Perez A, Gatti A, Santillán G, Cabrera M, Arezzo M, Seleiman M, Cavagión L, Cachau MG, Alvarez Rojas CA, Gino L, Gauci CG, Heath DD, Lamberti R, Lightowlers MW. Pilot field trial of the EG95 vaccine against ovine cystic echinococcosis in Rio Negro, Argentina: early impact and preliminary data.. *Acta Trop*. 2013 Aug;127(2):143-51.

17.- Larrieu E, Mujica G, Gauci CG, Vizcaychipi K, Seleiman M, Herrero E, Labanchi JL, Araya D, Sepúlveda L, Grizmodo C, Calabro A, Talmon G, Poggio TV, Crowley P, Cespedes G, Santillán G, García Cachau M, Lamberti R, Gino L, Donadeu M, Lightowlers MW Pilot Field Trial of the EG95 Vaccine Against Ovine Cystic Echinococcosis in Rio Negro, Argentina: Second Study of Impact. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Oct 30;9(10): e0004134. doi: 10.1371/journal.pntd.0004134. Collection 2015.

18.- Poggio TV, Jensen O, Mossello M, Iriarte J, Avila HG, Gertiser ML, Serafino JJ, Romero S, Echenique MA, Dominguez E, Barrios, Heath D. Serology and longevity of immunity against echinococcus granulosus in sheep and llama induced by an oil based eg95 vaccine. *Parasite Immunol*. 2016 Apr 22. doi: 10.1111/pim.12325.

19.- Heath DD, Koolaard J. Serological monitoring of protection of sheep against Echinococcus granulosus induced by the EG95 vaccine. *Parasite Immunol*. 2012 Jan;34(1):40-4. doi: 10.1111/j.1365-3024.2011.01341.x.

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**More  
Books!**



yes  
**I want morebooks!**

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at  
**[www.morebooks.shop](http://www.morebooks.shop)**

¡Compre sus libros rápido y directo en internet, en una de las librerías en línea con mayor crecimiento en el mundo! Producción que protege el medio ambiente a través de las tecnologías de impresión bajo demanda.

Compre sus libros online en  
**[www.morebooks.shop](http://www.morebooks.shop)**

KS OmniScriptum Publishing  
Brivibas gatve 197  
LV-1039 Riga, Latvia  
Telefax: +371 686 20455

[info@omniscryptum.com](mailto:info@omniscryptum.com)  
[www.omniscryptum.com](http://www.omniscryptum.com)

OMNIScriptum



FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY